

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Amar Telidji -Laghouat
Faculté des Sciences
Département de Biologie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master
Filière : Sciences Biologiques
Option : Biochimie appliquée

THEME

ETUDE IN SILICO DE LA PERCEPTION OLFACTIVE ***CHEZ L'HOMME***

Par :

YOUSFI Hadjer, SAHRAOUI Cheima et LAGGOUNE Djihad

Devant le jury composé de :

Présidente : Mr. SIFI Ibrahim

MCA Université Laghouat

Examinatrice : Mr. KOUADRI Youcef

MCA Université Laghouat

Encadreur : Mme. HADJ AISSA Fatima

MAA Université Laghouat

Année Universitaire 2022 - 2023

Remerciement

Avant tout, nous remercions ALLAH, qui nous a donné la force, la volonté et la patience pour achever Ce travail.

Nous remercions notre encadreur Dr. HADJ AISSA Fatima Zohra

Pour la confiance qu'elle nous a accordée en réalisant ce travail, son aide, son encouragement, ses orientations judicieuses, sa disponibilité et surtout pour sa patience tout au long de ce travail.

Un grand merci à Mr. SIFI Ibrahim pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury.

Nos profonds remerciements vont aussi à Mr. KOUADRI Youcef, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de d'étude et à l'élaboration de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma mère avec toute mon affection

A mon père avec toute ma reconnaissance

A mes frères et mes sœurs

A toute ma famille

A tous mes amis chaque un à son nom

YOUSFI Hadjer

Dédicace

*Je dédie ce travail aux plus belles femmes de l'univers ma
mère*

À mon cher, papa

À grand-père et grand-mère

*À mes frères et sœurs, vous êtes les choses les plus chères dans
mon cœur*

Pour toute la famille et les amis

SAHRAOUI Chaim

Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier cet humble travail

*A ma très chère mère, qui me donne toujours de l'espoir dans
la vie et qui ne*

Cesse de prier pour moi

*A mon très cher père, pour l'encourager, le soutenir, pour que
rien n'entrave mes progrès scolaire et éducatifs*

*A mes chers frères et sœurs et à leurs enfants source de joie et
de bonheur*

*A tous mes amis et toute personne qui occupe une place dans
mon cœur*

LAGGOUNE Djihad

ملخص:

الرائحة هي إحساس " كيميائي". يسمح لنا بإدراك الجزيئات المتطايرة الموجودة في بيئتنا. يتضمن الكشف عن حاسة الشم تفاعلات كيميائية حيوية بين جزيئات الرائحة ومستقبلات البروتين العصبية. ينتج ترميز الرائحة عن التنشيط التوافقي لمجموعة من المستقبلات ويستند إلى تعبيرها النسيجي والاتصال العصبي الذي ينتج عنه تكوين صورة حسية في القشرة. هذا النظام كافي للتمييز بين عدد لا يحصى من الروائح مع 350 مستقبل مختلف فقط ، يسمح بإدراك الجزيئات .

تم تقييم ارتباط الروائح المعروفة ببروتين ربط الرائحة البشرية في السيليكو توضح تجارب الإرساء مواقع الربط المفضلة وأوجه الارتباط بالرائحة لبروتين ربط الرائحة البشرية لدراسة تعديل الرائحة ، تم اختيار الخصائص الفيزيائية والكيميائية والوزن الجزيئي وضغط البخار و النفور من الماء وعدد الروابط المزدوجة ودرجة عدم التشبع والتصنيف الكيميائي . هنا ، قمنا بتحليل هذه الخصائص ل 90 جزيءًا طبيعيًا للرائحة تم اختيارها لتمثيل مجموعة متنوعة من المركبات وحددنا تأثيرها على طاقة ربط بروتين ربط الرائحة البشرية .

تظهر نتائجنا أن الوزن الجزيئي ودرجة النفور من الماء وضغط البخار هي أهم متغيرات الرائحة المرتبطة مباشرة بطاقة ربط الرائحة لبروتين ربط الرائحة البشرية . إن فهم كيفية عمل الروائح عند إقرانها مع بروتين ربط الرائحة البشرية بالمعنى البشري للرائحة يفتح آفاقاً جديدة لتطوير تطبيقات التكنولوجيا الحيوية المستقبلية مثل الأجهزة الحسية والتشخيصات الطبية

الكلمات المفتاحية: جزيء الرائحة ، نظام الشم ، الإرساء ، بروتين ربط الرائحة البشرية ، بروتين

Résumé :

L'odeur est un sens « chimique ». Qui nous permet de percevoir les molécules volatiles présentes dans notre environnement. La détection olfactive implique des interactions biochimiques entre les molécules odorantes et les récepteurs protéiques neuronaux. Le codage des odeurs résulte de l'activation combinatoire d'un groupe des récepteurs et est basé sur leur expression clonale et leur communication neuronale qui aboutit à la formation d'une image sensorielle dans le cortex. Ce système est suffisant pour distinguer une myriade d'odeurs avec seulement 350 récepteurs différents permettant la perception des molécules

La liaison des odeurs connues à la protéine de liaison des odeurs humaines (hOBP) a été évaluée *in silico*. Les expériences d'amarrage montrent les sites de liaisons préférées et les liaisons odorantes à hOBP. Pour étudier la modulation des odeurs, les propriétés physiques et chimiques, le poids moléculaire (MW), la pression de vapeur (Vp), l'hydrophobicité (logP), le nombre de doubles liaisons (N°DB), le degré d'insaturation (DoU) et une classification chimique ont été sélectionnés. Ici, nous avons analysé ces propriétés de 90 molécules odorantes naturelles sélectionnées pour représenter une variété de composés, et déterminé leur effet sur l'énergie de liaison de la protéine de liaison odorante humaine à hOBP. Nos résultats montrent que MW, logP et Vp sont les variables odorantes les plus importantes directement liées à la capacité de liaison aux odeurs ($\Delta G_{\text{binding}}$) à hOBP. Comprendre comment les odeurs fonctionnent lorsqu'elles sont associées à l'OBP dans l'olfaction humaine ouvre des nouvelles voies pour développer de futures applications biotechnologiques telles que les dispositifs sensoriels et les diagnostics médicaux.

Les mots clés : molécule odorante, système olfactive, l'amarrage, hOBP protéine 4RUN.

Abstract:

Smell is a "chemical" sense that enables us to perceive volatile molecules present in our environment. Olfactory detection involves biochemical interactions between odorous molecules and neuronal protein receptors. Odour coding results from the combinatorial activation of a group of receptors and is based on their clonal expression and neuronal communication, which leads to the formation of a sensory image in the cortex. This system is sufficient to distinguish a myriad of odors, with just 350 different receptors enabling the molecules to be perceived.

The binding of known odors to the human odour-binding protein (hOPB) has been evaluated *in silico*. Docking experiments show the preferred binding sites and odour binding to hOPB. To study odour modulation, physical and chemical properties, molecular weight (MW), vapor pressure (Vp), hydrophobicity (logP), number of double bonds (N°DB), degree of unsaturation (DoU) and a chemical classification were selected. Here, we analysed these properties of 90 naturally occurring odorant molecules selected to represent a variety of compounds, and determined their effect on the binding energy of human odorant binding protein to hOPB. Our results show that MW, logP and Vp are the most important odorant variables directly related to odorant binding capacity ($\Delta G_{\text{binding}}$) to hOPB. Understanding how odorants function when associated with OBP in human olfaction opens new avenues for developing future biotechnology applications such as sensory devices and medical diagnostics.

Key words: odorant molecule, olfactory system, docking, hOPB protein 4RUN.

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviations

Sommaire

Introduction	2
---------------------------	---

Synthèse bibliographique

1. Système olfactif :	5
2. Anatomie du système olfactif :	6
3. Récepteurs olfactifs :	6
4. L'épithélium olfactif :	6
5. Le mucus :	8
6. Le mécanisme de l'olfaction :	10
1. Les molécules odorantes :	12
1.1. Odeur	12
1.2. Classification de molécules odorantes :	12
1. Les Récepteur des odeurs :	17
2. La relation structure - odeur :	17
1. Le Docking moléculaire :	23
1.1 . Types du docking moléculaire :	24

Matériels et méthodes

1.2. Méthodologie :	24
1.3. Micro-ordinateur:	25
1.4. Les programmes utilisés :	25
1.5. Banque des données :	28
2. Méthodes :	31
2.1. Préparation de protéine :	31
a. Localisation du site actif:	32

3.2	. Préparation des ligands :	33
3.3	. Docking moléculaire :	34
4.	Criblage virtuel de molécules odorantes :	34
5.	Configuration Des Molécules Odorantes :	35

Résultats et discussion

1.	La fiabilité du programme utilisé (PyRx) :	37
1.1.	Test RMSD (Root Mean Square Deviation):	37
3.	L'analyse visuelle des interactions :	43
3.1.	Interaction de complexe 4RUN-phenanthrene :	45
3.2.	Interaction de complexe 4RUN- piperidine :	47
3.4.	Interaction de complexe 4RUN- diphenylamine:	49
3.5.	Interaction de complexe 4RUN-heptadecane:	50
3.	Etudes des Propriétés physico-chimiques :	53
3.1.	Discussion des résultats :	54
	Conclusion et perspectives	57
	Références bibliographiques	60
	Annexe N°1	64
	Annexe N°2	78

Liste des figures

Figure 1: Schéma du trajet de l'air.	5
Figure 2: Activation de l'épithélium olfactif par les molécules odorantes.	7
Figure 3: Localisation de l'épithélium sensoriel olfactif.	8
Figure 4: Représentation schématique de l'épithélium olfactif de mammifère.	9
Figure 5: 2-Methylbuta-1, 3-diene	14
Figure 6: Exemples de composés possédant des structures proches et des propriétés olfactives différentes.	Error! Bookmark not defined.
Figure 7: Exemples des composés à odeur de musc ayant des structures très différentes.	19
Figure 8: Exemples d'énantiomères ayant des odeurs différentes.	21
Figure 9: Formation du complexe ligand. Protéine.	23
Figure 10: L'interface de la page d'accueil du logiciel chem3D.	26
Figure 11: L'interface de la page d'accueil du logiciel PyRx.	27
Figure 12: L'interface de la page d'accueil du RCSB PDB.	29
Figure 13: L'interface de la page d'accueil de Pubchem	30
Figure 14: L'interface de la page d'accueil de Flavor DB.	31
Figure 15: structure tridimensionnelle de protéine 4RUN préparé.	32
Figure 16: le site actif de protéine 4RUN.	33
Figure 17: Quelques exemples de structures 3D des ligands préparés.	Error! Bookmark not defined.
Figure 18: Résultats en % obtenus par PyRx à trois intervalles de RMSD (Å).	38
Figure 19: l'interface de logiciel Discovery studio représenter l'interaction de complexe (4RUN-phenanthrene).	46
Figure 20: Les interactions entre la molécule phenanthrene et le récepteur 4RUN.	46
Figure 21: les interactions entre la molécule piperidine et le récepteur 4RUN.	47
Figure 22: les interactions entre la molécule Diphenylamine et le récepteur 4RUN.	49
Figure 23: les interactions entre la molécule Heptadecane et le récepteur 4RUN.	50
Figure 24: les interactions entre la molécule 3-Methylindole et le récepteur 4RUN.	51
Figure 25: les interactions entre la molécule Ethyl methylphenylglycidate et le récepteur 4RUN.	52
Figure 26: les interactions entre la molécule 1-butanol et le récepteur 4RUN	79
Figure 27: les interactions entre la molécule ethane thiol et le récepteur 4RUN.	80
Figure 28: les interactions entre la molécule hexanoic acid et le récepteur 4RUN.	81
Figure 29: Hydrophobicité et interactions entre la molécule 3-methylbutanal et le récepteur 4RUN.	82

List des tableaux

Tableau 1: Résultats de docking moléculaire de 20 molécules odorantes ayant les meilleurs scores.	39
Tableau 2: Résultats de docking moléculaire et d'analyse visuelle des sept meilleurs scores.	44
Tableau 3: Propriétés physicochimiques et structurales des molécules odorantes étudiées.	53
Tableau 4: Résultats du Docking Moléculaire de 90 molécules odorantes étudiés, avec leurs propriétés physicochimiques.	64
Tableau 5: Propriétés physicochimiques et structurales des molécules odorantes étudiées.	78

Liste des abréviations

<i>D</i>	<i>F</i>
DoU: Degree of unsaturation	Flavor DB : Flavor data bank
<i>H</i>	<i>I</i>
HOBP: human odorant-binding protein	IRM : imagerie par Résonance Magnétique
<i>L</i>	<i>N</i>
Log P: Le coefficient de partition	NCBI : Centre national d'information sur la biotechnologie N°BD : Number of double bonds
<i>O</i>	<i>P</i>
OBP: odorant-binding protein.	PDB : Protein Data Bank PM : poids moléculaire
<i>R</i>	<i>V</i>
RMSD: Root Mean Square Deviation	Vp : Pression de vapeur (volatilité)
	<i>chiffres</i>
	3D : Structure tridimensionnelle 4RUN : Structure cristalline de la protéine de liaison odorante humaine hOBP ΔG : énergie d'interaction.

INTRODUCTION

Introduction

En matière d'olfaction, les questions suivantes se posent de façon récurrente : comment se forme la représentation des odeurs ? Pourquoi ne peut-on les nommer ? Pourquoi le sens olfactif n'est-il pas universel ? La connaissance des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la capture des molécules odorantes permet d'apporter des éléments de réponse à ces questions. Bien que l'olfaction soit essentielle pour la survie de tout organisme, notamment pour déterminer si l'aliment est comestible ou non, ou pour fuir des dangers potentiels, l'étude neurophysiologique de l'odorat ne fut longtemps qu'effleurée en raison de la complexité de son approche. Cependant, les essais de corrélations entre structure chimique des molécules odorantes et réponse sensorielle sont aussi vieux que la chimie de synthèse (R.W. Moncrieff, 1949). Au-delà des études des relations structure-activité des odorants (K.J. Rossiter, 1996), (M. Chastrette, 1997), des théories sans fondement biologique furent bâties pour établir des déterminismes, reprenant la théorie vibrationnelle introduite dans les années 1930 pour expliquer les interactions entre molécules chimiques (G.M. Dyson, 1938), (L. Turin, 1996).

Les études modernes sur les mécanismes biologiques de l'olfaction n'ont pris leur essor que dans les années 1980 et ont entamé une ère nouvelle, sanctionnée par le prix Nobel de médecine et de physiologie, attribué à Linda Buck et à Richard Axel en 2004 pour la découverte des récepteurs olfactifs (L. Buck, 1991), marquant ainsi clairement les progrès décisifs accomplis. Il a ainsi été formellement démontré que la perception des molécules odorantes implique des interactions biochimiques reposant sur la complémentarité structurale de molécules, contrairement à la vision et à l'audition, qui procèdent de phénomènes de nature vibratoire.

La compréhension du traitement de l'information sensorielle chimique demeure cependant un défi, car il implique tous les étages d'intégration, du niveau périphérique jusqu'au cortex, et fait appel à la mémoire et à la sémantique, tout en reposant sur la multi modalité, qui rend formidablement complexe l'étude de la perception des molécules odorantes. En effet, le cerveau combine simultanément olfaction, gustation, somesthésie (toucher, thermoception, nociception), et même vision et audition, pour donner une perception unique, alors que ces sens procèdent de voies nerveuses totalement différentes. Par exemple, la sensation de menthe, due au L-menthol,

résulte de la fixation indépendante de ce composé sur des récepteurs qui activent des neurones olfactifs, produisant la sensation odorante, et, parallèlement, sur des récepteurs très différents, activés normalement par le froid, et portés par des neurones trigéminaux. Odeur et fraîcheur forment ainsi une seule perception combinée de nature multimodale.

L'objectif majeur de notre travail est de contribuer à l'étude *in silico* de la perception olfactive chez l'homme et de mieux comprendre la relation structure-odeur entre hOBP (the human odorant-binding protein) et les molécules odorantes.

Nous présenterons tout d'abord dans cette mémoire à partir d'une l'étude bibliographique deux chapitres, le premier est consacré sur la représentation du système olfactif, Anatomie du système olfactif, récepteur olfaction, L'épithélium olfactif et Le mécanisme de l'olfaction ;

Le second chapitre est réservé à la présentation des molécules odorantes, classification des molécules odorantes, les récepteurs des odeurs, la relation structure – odeur.

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté d'une part l'étude de modélisation moléculaire *in silico* par Le criblage virtuel (Virtual Screening) permettant l'évaluation d'une très large gamme de composés à savoir 90 molécules odorantes dans notre cas, à l'aide du Logiciel PYRX ; puis nous avons testé la fiabilité de ce logiciel. Pour cela, un test a été réalisé : le test consiste à calculer la RMSD.

D'autre part, nous avons présenté les simulations du docking moléculaire, pour déterminer les différents modes de liaison de toute la gamme de molécules odorantes étudiés dans le site actif de la protéine à savoir, le 4RUN, classé comme étant une protéine de transport de l'odeur.

La conclusion générale porte sur les principaux apports résultats de nos travaux. Nous présentons également les perspectives que nos résultats laissent entrevoir afin d'améliorer les modes de liaisons obtenus.

Synthèse bibliographiques

1. Système olfactif :

L'étude physiologique des mécanismes de la perception olfactive passe par la caractérisation des circuits neuronaux qui répondent à la stimulation olfactive et qui traitent l'information. Différents systèmes complexes vont être en charge de réceptionner le stimulus olfactif, de coder cette information et de la traiter.

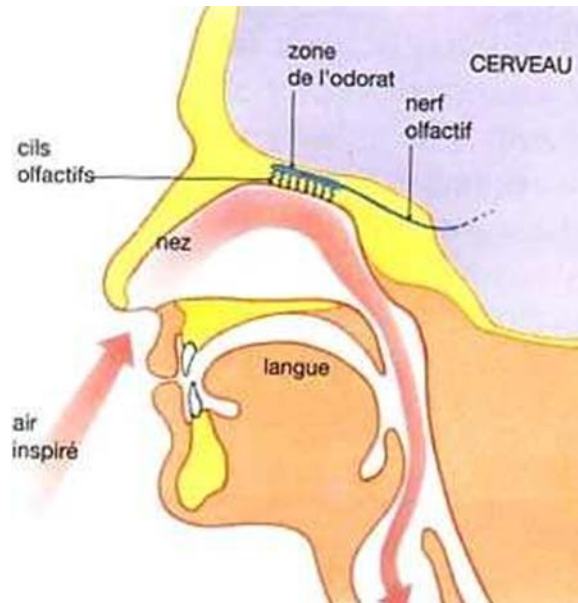


Figure 1: Schéma du trajet de l'air (Pierrette, 2009).

Parmi les cinq sens recensés, l'odorat et le goût font partie des sens que l'on qualifie de chimiques car ils fournissent au cerveau des informations sur les propriétés moléculaires via des stimuli. Contrairement à certains animaux, l'odorat chez l'humain n'est pas considéré comme étant le sens le plus développé. Le nez humain dispose de récepteurs olfactifs plus efficaces que la plupart des capteurs physico-chimiques. Cette sensibilité olfactive est d'ailleurs mise à profit en chromatographie en phase gazeuse couplée avec l'olfactométrie afin d'utiliser le nez humain en tant que détecteur sensoriel. Chez un professionnel entraîné, le nez humain peut distinguer jusqu'à 10 000 odeurs. De plus, sa sensibilité est accrue avec un seuil olfactif de l'ordre de la part par million. (Pierrette, 2009)

2. Anatomie du système olfactif :

Chez les Vertébrés, et notamment l'être humain, les neurones olfactifs sont les capteurs sensoriels primaires. Situés au sein du neuroépithélium olfactif qui tapisse le fond de la cavité nasale dans les fentes olfactives, sous la boîte crânienne, ils projettent leurs axones à travers la lame criblée de l'os ethmoïde (le plancher de la boîte crânienne) vers des structures glomérulaires dans les deux bulbes olfactifs à la base du cerveau. Les neurones sensoriels olfactifs sont bipolaires, avec une seule dendrite se terminant par des cils olfactifs baignant dans le mucus nasal au rôle protecteur, et un axone qui, via les cribles de l'os ethmoïde, se projette dans les glomérules, structures situées dans les deux bulbes olfactifs, localisés à la base du cerveau. Chez l'Homme, les très étroites fentes olfactives occupent moins de 10% de la surface des cavités nasales, et, dans chaque cavité nasale, quelque six millions de neurones se projettent dans les 8000 glomérules de l'un des deux bulbes olfactifs. Il convient de noter que les neurones olfactifs sont les seuls neurones à être en contact direct avec l'extérieur de l'organisme, raison vraisemblable pour laquelle ils se renouvellent tous les deux mois environ (Pernollet, Sanz, & Briand, 2006)

3. Récepteurs olfactifs :

Le système olfactif humain comprend 396 récepteurs olfactifs responsables de l'odorat. Ceux-ci fournissent une connexion unique entre les signaux de base au niveau moléculaire et les problèmes de perception macroscopiques. (Belhassan et al., 2017)

4. L'épithélium olfactif :

Localisation de l'épithélium olfactif Les molécules odorantes pénètrent dans les cavités nasales par les narines, lors du flairage, ou via les choanes (olfaction rétro nasale) (Figure 2), et atteignent les neurorécepteurs olfactifs.

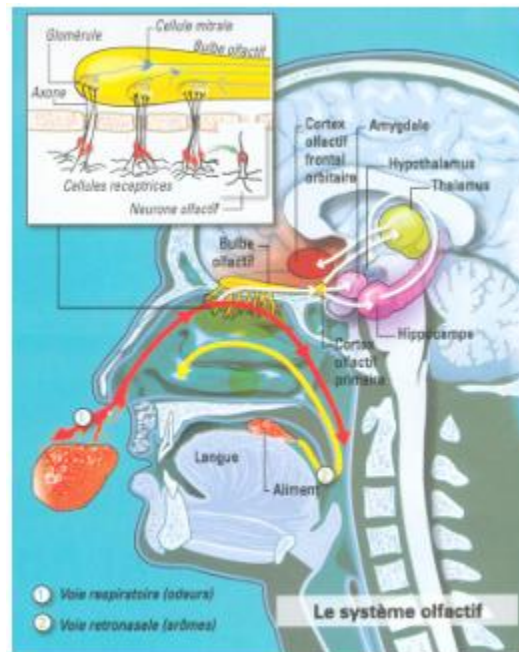


Figure 2:Activation de l'épithélium olfactif par les molécules odorantes. (Djoumoi, 2013)

Les molécules odorantes pénètrent dans les cavités nasales lors du flairage (en rouge) ou par diffusion depuis la bouche, via les choanes (en jaune). Elles atteignent ainsi les neurorécepteurs olfactifs au sein de l'épithélium olfactif localisé dans la partie supérieure des cavités nasales. Ces neurones transmettent l'information aux bulbes olfactifs qui eux-mêmes la présentent au cortex olfactif primaire (cortex piriforme).

- **Les neurorécepteurs olfactifs** sont localisés dans un épithélium sensoriel situé, chez l'homme, dans la partie la plus haute des cavités nasales : les fentes olfactives (Figure 3). La partie supérieure de chaque fente olfactive est délimitée par un os de faible épaisseur percé de très nombreux trous : la lame criblée de l'éthmoïde qui sépare le cerveau des cavités nasales. C'est à travers ces perforations que les axones des neurones détecteurs pénètrent dans la cavité cérébrale et vont transmettre l'information nerveuse aux bulbes olfactifs.

L'obstruction pathologique inflammatoire de ces fentes olfactives provoque l'anosmie (Djoumoi, 2013)

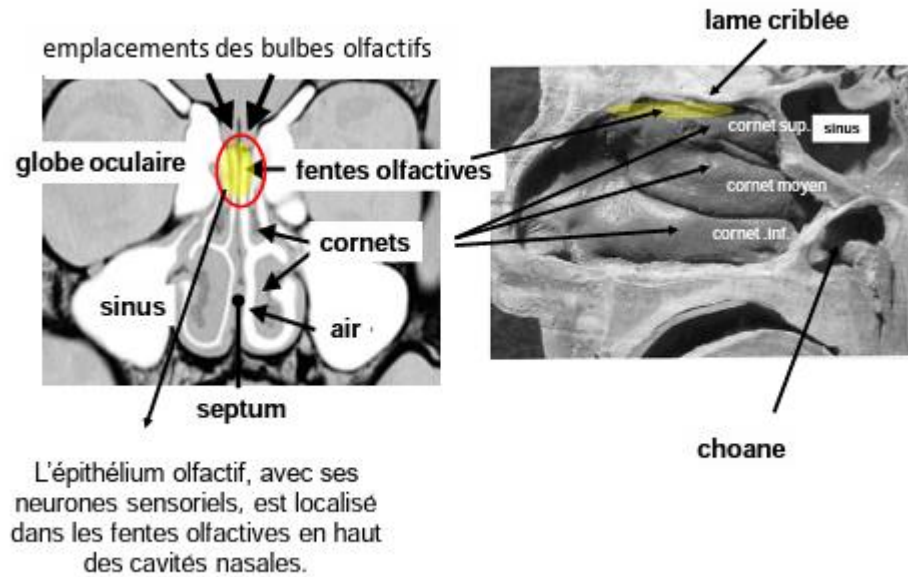


Figure 3: Localisation de l'épithélium sensoriel olfactif. . (Djoumoi, 2013)

5. Le mucus :

L'épithélium olfactif, contenant les neurorécepteurs, est couvert par une fine couche de mucus (Figure 4) sécrété par les glandes de Bowman. Les molécules odorantes, apportées par l'air, doivent migrer à travers ce mucus pour atteindre la membrane sensorielle des neurorécepteurs. Ce liquide physiologique contient des ions (indispensables à l'électrogènes des neurones sensoriels), des muco-polysaccharides et différents types de protéines. (Djoumoi, 2013).

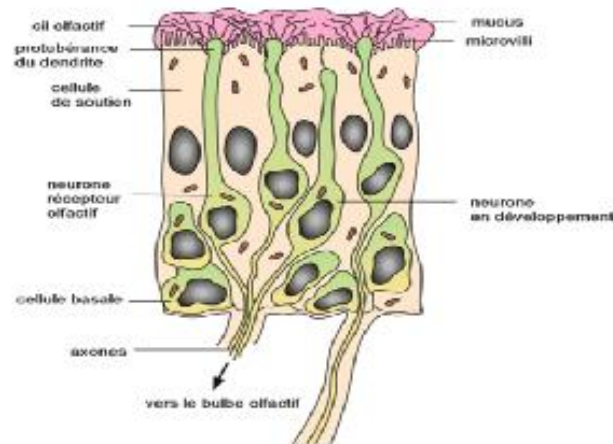


Figure 4: Représentation schématique de l'épithélium olfactif de mammifère. (Djoumoi, 2013)

La muqueuse olfactive (Figure 5) est constituée de trois types de cellules :

- Les cellules olfactives qui sont des neurones bipolaires. L'une de leurs extrémités (la dendrite) se dirige vers la cavité nasale et porte un bouquet de cils chimio sensibles qui baignent dans la couche de mucus sécrété par les glandes de Bowman. L'autre extrémité (l'axone) se dirige vers le bulbe olfactif. La membrane de ces cils comporte des récepteurs moléculaires qui peuvent se lier aux molécules odorantes et créer un signal vers le cerveau.
- Les cellules de soutien qui facilitent le développement des neurones, mais ne jouent pas de rôle dans la transduction du signal olfactif.
- Les cellules basales qui sont des cellules souches qui peuvent se différencier soit en cellules olfactives, soit en cellules de soutien. (Montreer, 2019)

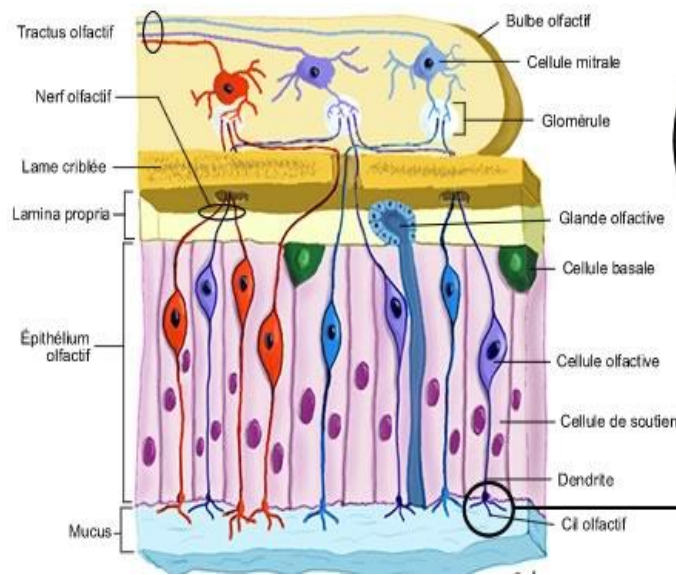


Figure 5: Structure de la muqueuse olfactive. (Montreer, 2019)

La muqueuse olfactive a chez l'homme une surface moyenne de l'ordre de 2 à 3 cm^2 avec environ 10000 cellules olfactives par mm^2 .

Le mucus sécrété par les glandes de Bowman a pour fonction de protéger les cellules réceptrices, mais aussi d'assurer la captation et le transport des molécules odorantes.

6. Le mécanisme de l'olfaction :

Notre système olfactif permet à la fois la circulation de l'air jusqu'aux poumons (la ventilation) et la détection des molécules odorantes présentes dans l'air que nous respirons. Cette détection est assurée grâce au contact entre ces molécules et le dispositif de détection constitué par la muqueuse olfactive située au sommet et au fond des fosses nasales dans la cavité olfactive (Figure5). (Montreer, 2019)

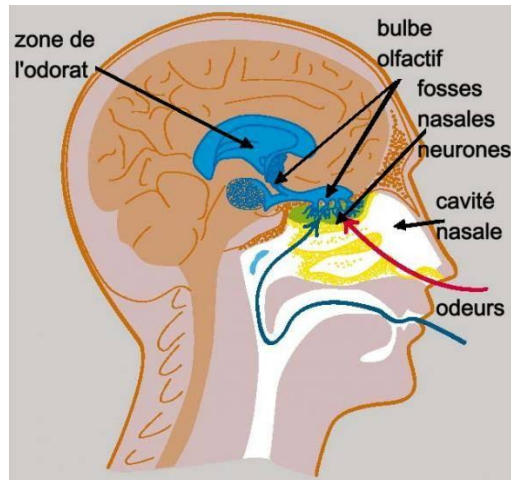


Figure 6: Anatomie du système olfactif. (Montreer, 2019)

Les molécules odorantes peuvent atteindre la muqueuse olfactive par deux voies : la voie directe (inspiration par le nez), et la voie rétro-nasale (expiration par le nez entraînant vers la muqueuse l'air contenu dans la bouche). Lors d'une inspiration normale, 10 à 15 % de cet air atteint la muqueuse olfactive.

L'interaction des molécules odorantes avec les protéines réceptrices situées sur les cils est très courte (quelques millièmes de seconde). Le stimulus chimique est transformé en un signal électrique dans la cellule sensorielle. C'est l'étape de transduction. Le signal ainsi créé se propage alors le long de l'axone, puis de la dendrite, vers le cerveau.

La dernière étape est l'étape de codage de l'information, qui correspond au traitement du signal électrique dans le bulbe olfactif et dans le cerveau. Dans le bulbe olfactif, le signal est transformé en une « image » que le cerveau traite comme une image visuelle. Le mécanisme par lequel le cerveau traite ce signal est caractérisé par un codage à deux niveaux : l'odeur est identifiée en faisant appel aux zones de la cognition et de la mémoire et l'intensité est appréciée via la fréquence des impulsions électriques. (Montreer, 2019)

1. Les molécules odorantes :

Pour les animaux aériens, théoriquement tout composé chimique suffisamment volatil pour atteindre l'épithélium olfactif peut stimuler un neurone olfactif et provoquer une sensation olfactive, c'est-à-dire toute molécule suffisamment volatile pour atteindre le fond des cavités nasales, donc de petite taille et douée d'un certain caractère hydrophobe. Ce caractère hydrophobe explique pourquoi parfums et arômes sont quasi nécessairement associés aux lipides et aux alcools. Le répertoire olfactif est donc remarquablement varié, comprenant des molécules aromatiques et aliphatiques avec divers squelettes carbonés et dotés de groupes fonctionnels tels que les aldéhydes, esters, alcools, acides carboxyliques, cétones, alkènes, amines, imines, thiols, dérivés halogénés, nitriles, sulfures et autres éthers. (Pernollet et al., 2006).

1.1. Odeur :

Un stimulus de nature chimique, transmis par l'air et perçu par l'appareil olfactif.

Une interprétation d'un signal issu de la chimiorécepteur spécifique du système olfactif, intégrant dans un ordre d'apparition à la conscience : le caractère hédonique, la qualité puis l'intensité du stimulus impliqué.

L'odeur est due à l'interaction entre les molécules de la substance odorante et des protéines situées dans la membrane des cellules réceptrices. Ces cellules possèdent des cils portant les protéines et baignant dans le mucus qui recouvre l'épithélium olfactif. Une condition nécessaire pour qu'une substance soit odorante est que les cellules réceptrices envoient un signal vers le cerveau. Pour cela, il faut qu'un nombre suffisant de molécules arrive au contact des protéines. (SAADI, 2009).

1.2. Classification de molécules odorantes :

Les molécules peuvent être classées selon différents critères. En effet, on les distingue de par leur composition chimique, au niveau atomique, et les odeurs qu'elles transmettent.

La première classification d'odeur que l'on retrouve est celle des notes de parfums. On distingue trois grandes catégories.

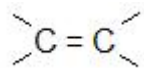
1. **les notes de fond** sont les odeurs les plus fortes et marquées et celles qui restent présentes dans l'air le plus longtemps. On y retrouve les balsamiques, les boisés, les ambrés ou orientaux, et les cuirs qui regroupent par exemple l'odeur de cèdre, de patchouli, de vanille, d'ambéré doux...
2. **Les notes de cœur** contiennent les épicés telles que l'odeur de girofle, de cannelle et de muscade; les odeurs fruitées qui proviennent de la framboise, de la poire etc... et les odeurs vertes plus sauvages telles que les feuilles, la fougère et le gazon. Enfin, les odeurs fleuries, comme la rose et le jasmin font partie de cette catégorie.
3. **Les notes de tête** correspondent aux odeurs les moins tenaces et les plus légères. Ce sont des odeurs fraîches non seulement composées d'aromates comme l'anis, la lavande et la citronnelle mais aussi d'agrumes que l'on nomme également hespéridés. On relève parmi elles la mandarine, le citron ou la bergamote.

Avec le développement de la chimie organique, on a pu partager les molécules odorantes en deux familles distinctes ayant chacune leurs caractéristiques : les molécules oxygénées et les hydrocarbures.

- **Les molécules oxygénées** : il s'agit de groupes fonctionnels contenant un ou plusieurs atomes d'oxygène. Ce sont les plus odorantes. Elles regroupent les aldéhydes, les cétones et les esters.
 1. Les aldéhydes sont caractérisés par leur groupement -CHO dont une double liaison reliant Carbone et Oxygène.
 2. Les cétones sont caractérisés par leur groupement >C=O (ex : cétone à l'odeur de musc)
 3. les esters sont caractérisés par leur groupement COOR (ex : linalyle pour l'odeur de lavande) Ce groupement est responsable de l'odeur agréable de nombreux fruits et fleurs.
- **Les molécules hydrocarbures** : elles se distinguent par leur composition exclusivement constituée d'atomes de Carbone et d'Hydrogène. Elles possèdent en conséquence une formule

brute de type $C_n H_m$ où n et m sont deux entiers. Parmi eux, les plus odorants sont : les alcènes et les terpènes.

Les alcènes: Caractérisés par leur groupement :



Les terpènes: Caractérisés par leur groupement :

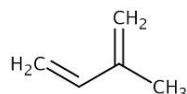


Figure 7: 2-Methylbuta-1, 3-diène

En 1764, Linné (Linnaeus 1764) propose sept classes hétérogènes quant aux critères de classification, reposant soit sur des propriétés des sources (avec l'opposition « *aromatic* » / « *fragrantes* »), soit sur des classes de sources spécifiques (ambre, musc, bouc, etc.), soit encore sur des jugements qualitatifs relatifs aux effets produits (« *nausei* »).

1. Odores aromatique (laurier)
2. Odores fragrantés (fleur de tilleul, du lys ou du jasmin)
3. Odores ambrosiaque (ambre, musc)
4. Odores alliacé (ail)
- 5.. Odores hircini (bouc)
6. Odores tetri (plantes de la famille des Solanées)
7. Odores nausei (plantes putrides)

Un peu plus tard, Lorry (Lorry, 1788) propose d'identifier cinq classes d'odeurs, sur des critères considérés comme objectifs, liés aux propriétés des substances odorantes (leur volatilité ou leur ténacité), mais encore aux effets pharmacologiques que ces diverses substances suscitent (calmantes, narcotiques, antispasmodiques, antiscorbutiques, etc.).

1. odeurs camphrées (camphre) : pénétrabilité, volatilité ; calmantes
2. odeurs narcotiques (bourrache) : odeurs vireuses tenaces et adhérentes ; calmantes et narcotiques
3. odeurs éthérées : (associées aux fruits mûrs) volatiles, fugaces ; antispasmodiques
4. odeurs des acides volatiles (citronnelle) : s'opposent à l'engourdissement
5. odeurs alcalines (oignon, ail) âcres, pénétrantes et mordantes ; antiscorbutiques

Classification des sensations olfactives fondamentales par les parfumeurs par Lledo et Vincent :

Nous laisserons de côté les aspects psychosensoriels de la perception olfactive seuil, intensité et valeur affective qui par leur complexité rendent bien compte de la difficulté du classement des odeurs. Celui-ci relève davantage d'arbitraires sémantiques que de propriétés structurales. On parle d'odeurs herbacées, fleuries, balsamiques, putrides, musquées, épicées, etc., sans en référer pour autant à une série chimique particulière. Tantôt, une même molécule sent différemment selon sa concentration ; tantôt les deux isomères optiques d'une même molécule offrent chacun une odeur différente : la D-carvone sent la menthe et la L-carvone, le cumin. Ainsi, la possession en commun d'une fonction chimique particulière ne détermine pas une parenté qualitative. Les paramètres liés à la forme de la molécule semblent au contraire jouer un rôle important même si cette association ne correspond plus à l'hypothèse formulée par les antiques qui, comme Épiscure, proposaient que les odeurs piquantes correspondissent à une forme pointue

de molécule et les odeurs douces et agréables à des formes arrondies. En l'absence de champs olfactifs définis spatialement et de paramètres physiques quantifiables, la spécificité de reconnaissance des vingt mille et plus molécules odorantes repose donc sur l'existence d'un grand nombre de récepteurs. On connaît aujourd'hui la nature de ces derniers.

CLASSIFICATION DES SENSATIONS OLFACTIVES FONDAMENTALES PAR LES PARFUMEURS	
I – Hespéridée	IX – Fleurie (Jasminée)
II – Agreste	X – Fleurie (Fleur d'oranger)
III – Anisée	XI – Fleurie (Fleurs blanches)
IV – Verdure	XII – Fleurie (Violettes)
V – Aldéhydée	XIII – Boisée
VI – Épicée	XIV – Balsamique
VII – Aqueuse/Marine	XV – Animale et musquée
VIII – Fleurie (Rosée)	XVI – Fruitée

Cette classification a évidemment un caractère arbitraire et pratique et n'a aucune prétention à l'universalité. (Llello & Vincent, 1999).

1. Les Récepteur des odeurs :

Nous avons aujourd'hui que les récepteur aux des protéines regroupées dans une même famille dont on dénombre plus de 1000 membrane, soit 3de notre génome. Paradoxalement, bien qu'on ait découvert plus d'un millier de récepteur différent, on ne connaît pratiquement aucun de leurs ligands respectifs .l'analyse topographique des récepteur aux molécules odorantes montre de façon remarquable que le traitement de l'information olfactive s'effectue de façon différente de celui des autres informations sensorielles. En effet pour analyser les informations visuelles, auditives ou tactiles, les systèmes sensoriels correspondants utilisent un nombre limité de récepteur qui sont repartis sur la surface sensorielle de façon ace qu'une partie du codage de l'information afférente repose sur la localisation des récepteurs actifs par le stimulus

Le système olfactif opère différemment car non seulement le stimulus olfactif n'a pas de dimension spatiale, mais de plus ses paramètres sont trop nombreux pour être correctement transposés, ou codés, dans les deux dimensions d'une surface sensorielle. À chaque série de molécules odorantes correspond en fait un type de récepteur protéique. (LIEDO, 2002).

2. La relation structure - odeur :

Les efforts des chimistes pour établir des relations structure-odeur se sont surtout focalisés sur des familles olfactives d'intérêt pour le domaine de la parfumerie, La fonction ester est connue dans le monde de la parfumerie pour son odeur fruitée. Le chimiste organique en reconnaît l'odeur fruitée de l'acétate d'éthyle, un solvant largement utilisé en synthèse.

De plus, moins de la moitié des molécules associées à une odeur de fruit porterait une fonction ester. Les autres fonctions à l'origine de cette odeur appartiennent à la famille des cétones, des aldéhydes ou des lactones. En s'efforçant de relier une structure à une odeur.

Aujourd'hui impossible de prédire l'odeur d'une molécule à partir de sa structure chimique avec un degré de fiabilité satisfaisant. (Bushdid, 2016).

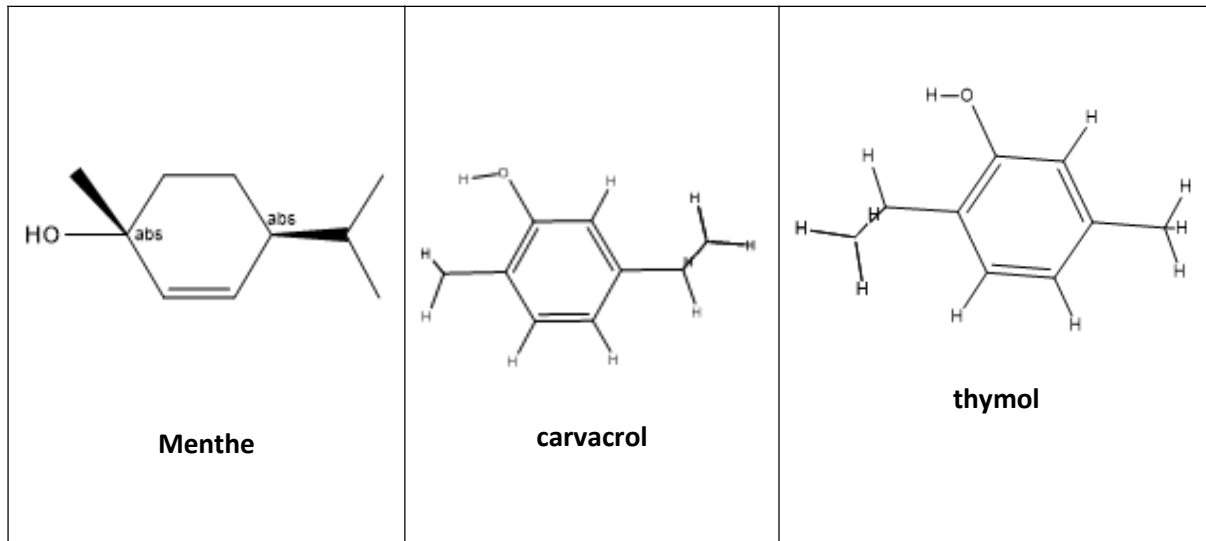


Figure 8:Exemples de composés possédant des structures proches et des propriétés olfactives différentes. (Bushdid, 2016)

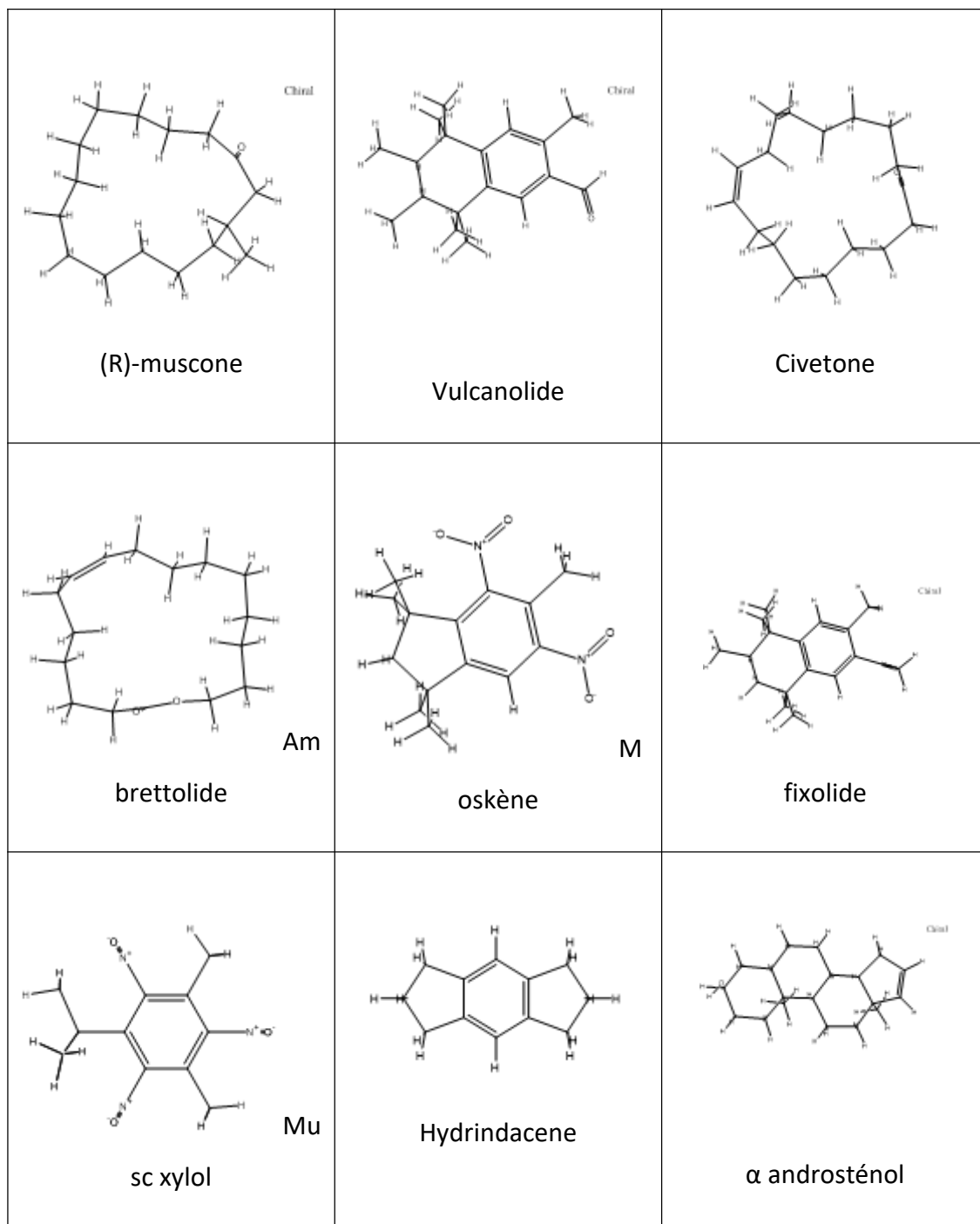
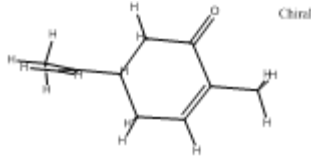
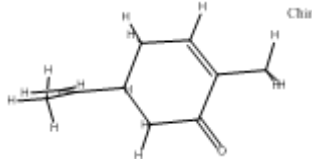
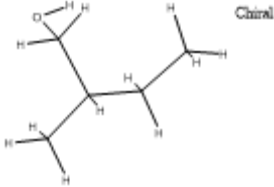
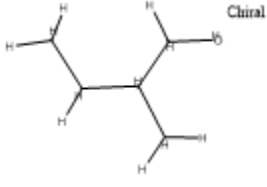


Figure 9: Exemples des composés à odeur de musc ayant des structures très différentes. (Bushdid, 2016)

L'extrême subtilité des liens entre structure et odeur rend la conception rationnelle d'odorants toujours délicate. Souvent des modifications même infimes changent de la position

d'une double liaison, de la chiralité, ou addition d'un simple groupement méthyle peuvent entraîner des changements de la qualité et de l'intensité olfactive d'un odorant, voire la perte de son odeur.

Les deux énantiomères du limonène en sont un exemple typique : ces deux molécules présentent des odeurs distinctes. L'énantiomère R possède une odeur d'orange alors que son image dans un miroir, l'énantiomère S, présente une odeur plus proche de celle du citron. Dans bien d'autres cas, nous sommes incapables de faire la différence entre des énantiomères. À l'inverse, des molécules de structures très différentes peuvent appartenir à la même famille olfactive. (Meierhenrich, 2005).

 <p>(4R)-(-)-carvone</p> <p>Menthe verte</p>	 <p>(4S)-(+)-carvone</p> <p>Herbacée, graines de carvi</p>
 <p>(R)-(+)-2-méthylbutan-1-ol</p> <p>Fermenté, gras</p>	 <p>(S)-(-)-2méthyl butan-1-ol</p> <p>Frais, éthéré</p>

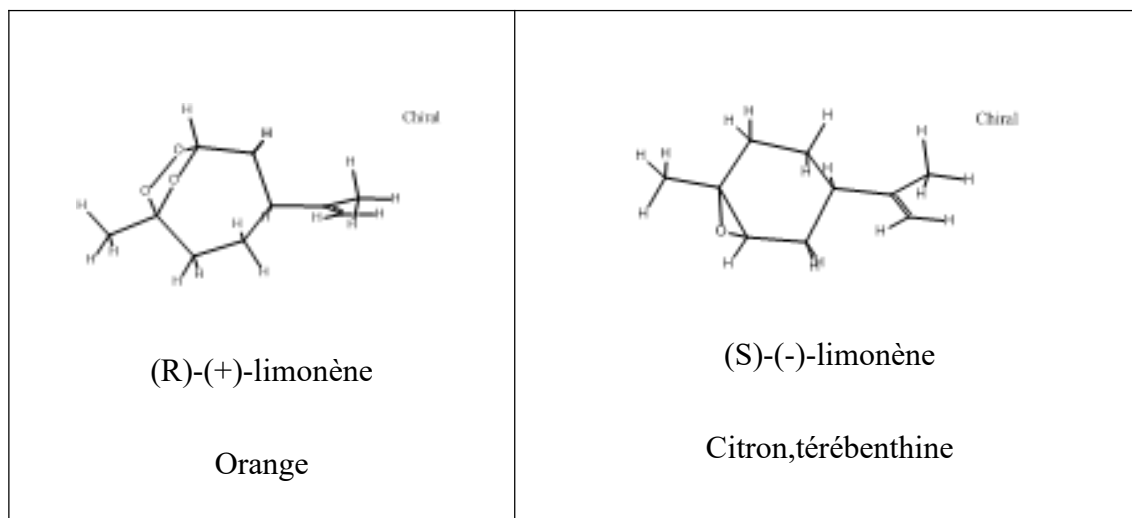


Figure 10: Exemples d'énantiomères ayant des odeurs différentes. (Hassine, 2021)

DOCKING MOLECULAIRE

1. Le Docking moléculaire:

Le docking peut être défini comme étant l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires. Il a des applications pratiques dans l'ingénierie des protéines et la conception de nouveaux médicaments. Il y a différents types de docking dont ligand-protéine, protéine-protéine, glucide-protéine et ADN protéine.

Les interactions protéine-protéine et protéine-ligand jouent un rôle clé dans l'organisation des systèmes biologiques. Elles permettent la régulation de certains processus biologiques, la transmission des signaux ou encore la catalyse de diverses réactions biochimiques. Connaître la façon dont les protéines interagissent avec d'autres entités biochimiques est une étape essentielle pour comprendre les processus biologiques dans lesquels elles sont impliquées. Le Docking moléculaire est l'étude *in silico* des différents mécanismes et interactions mis en jeu entre ces biomolécules dans le but de prédire et reproduire la structure du complexe formé par un ligand et son récepteur (figure 11). (TIFOURAK, 2019)

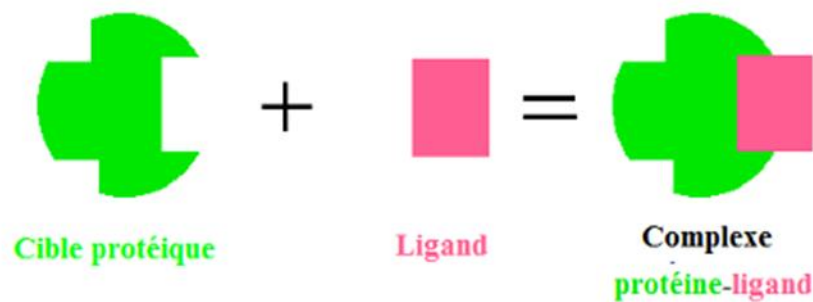


Figure 11: Formation du complexe ligand. Protéine. (HARIDI ABIR, 2019)

Le processus de Docking moléculaire implique deux étapes fondamentales qui sont le Docking et le scoring.

- Le **Docking** est l'étape des algorithmes utilisés pour la prédiction de la conformation du ligand ainsi que sa position et son orientation dans le site actif de la protéine (généralement appelés pose).
- Le **scoring** est l'étape de l'évaluation de l'affinité de liaison entre le ligand et la récepteur et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. Deux étapes sont respectivement liées aux méthodes d'échantillonnage. (TIFOURAK, 2019)

1.1. Types du docking moléculaire :

- a) Docking corporel rigide, où le récepteur et la petite molécule (ligand) sont traités comme rigides.
- b) Docking semi-flexible, où le récepteur est maintenu rigide, mais le ligand est traité comme flexible.
- c) Docking flexible, où la flexibilité du récepteur et du ligand est considérée.

Les algorithmes de docking les plus courants utilisent le modèle récepteur-rigide / ligand-flexible.(BEN MOHAMED Ikhlas)

1.2. Méthodologie :

Dans le but d'étudier le mécanisme biologique de la perception olfactive et de comprendre du traitement de l'information sensorielle chimique des molécules odorantes, nous avons entrepris dans ce chapitre une étude détaillée de la modélisation de la structure de la protéine de transport 4RUN, ainsi que de son mécanisme d'activation.

Pour effectuer une approche assez réaliste, nous avons structuré nos travaux en deux étapes successives que nous résumons brièvement comme suit :

- La première étape porte sur une étude de modélisation moléculaire par Virtual Screening d'une gamme de quatre-vingt molécules odorantes sur la structure de 4RUN, la protéine transport impliquée dans le mécanisme de la perception olfactive.
- À l'aide de la technique du docking moléculaire, nous avons étudié le mode d'association le plus probable d'une série d'odorants dans la cavité catalytique de cette protéine. Cette étude totalement guidée par des informations disponibles dans la littérature, a permis de mettre en évidence les interactions mises en jeu entre ces composés et les acides aminés du site actif et de prédire l'énergie de liaison entre chaque composé et la protéine 4RUN.

Nous présentons de manière détaillée ces étapes successives, d'où nous avons utilisé le matériel suivant :

1.3. Micro-ordinateur:

Nous avons utilisé deux micro-ordinateurs ayant une RAM de 4,00 GB et un processeur 2.40 GHz Intel (R) Core (TM) i5 de la 5ème génération, sous Windows 10.

1.4. Les programmes utilisés :

Dans cette partie de notre étude, trois programmes ont été utilisés pour réaliser la partie pratique :

- **Chem3D** (ChemDraw) qui fait partie des logiciels majeurs en matière d'édition moléculaire. Il dispose de fonctionnalités intéressantes à l'image des nombreux outils d'édition et de calcul.

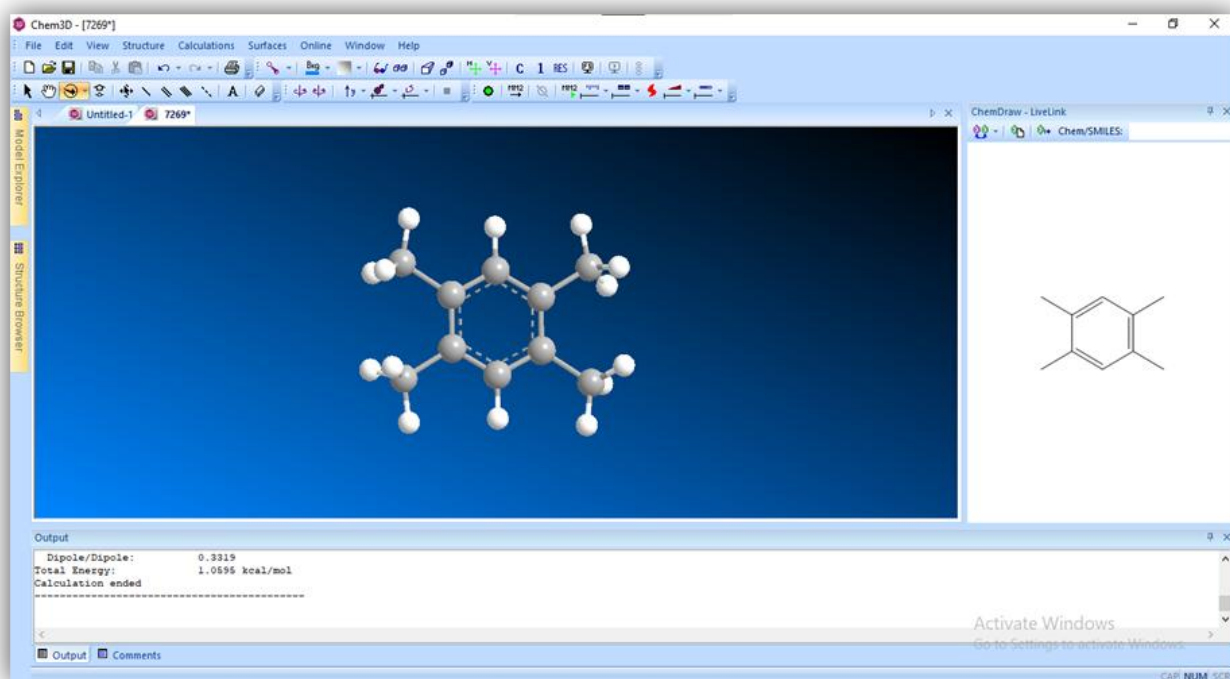


Figure 12: L'interface de la page d'accueil du logiciel chem3D.

- **Pyrx** est un logiciel informatique de criblage virtuel de découverte de médicaments qui crible des bibliothèques de composés pour des cibles médicamenteuses potentielles. Pyrx permet aux chimistes médicaux d'exécuter des écrans virtuels à partir de n'importe quelle plate-forme, aidant les utilisateurs à chaque étape du processus, de la préparation des données à la soumission de la commande à l'analyse des résultats. S'il est vrai qu'il n'y a pas de boutons magiques dans le processus de développement de médicaments, PyRx dispose d'un assistant d'accueil avec une interface facile à utiliser qui en fait un outil précieux pour le développement informatique de médicaments. PyRx comprend également une fonctionnalité de feuille de calcul chimique et un puissant moteur de visualisation essentiel pour la conception de médicaments basée sur la structure.

Le lien vous mènera à ce serveur : <https://pyrx.sourceforge.io/>.

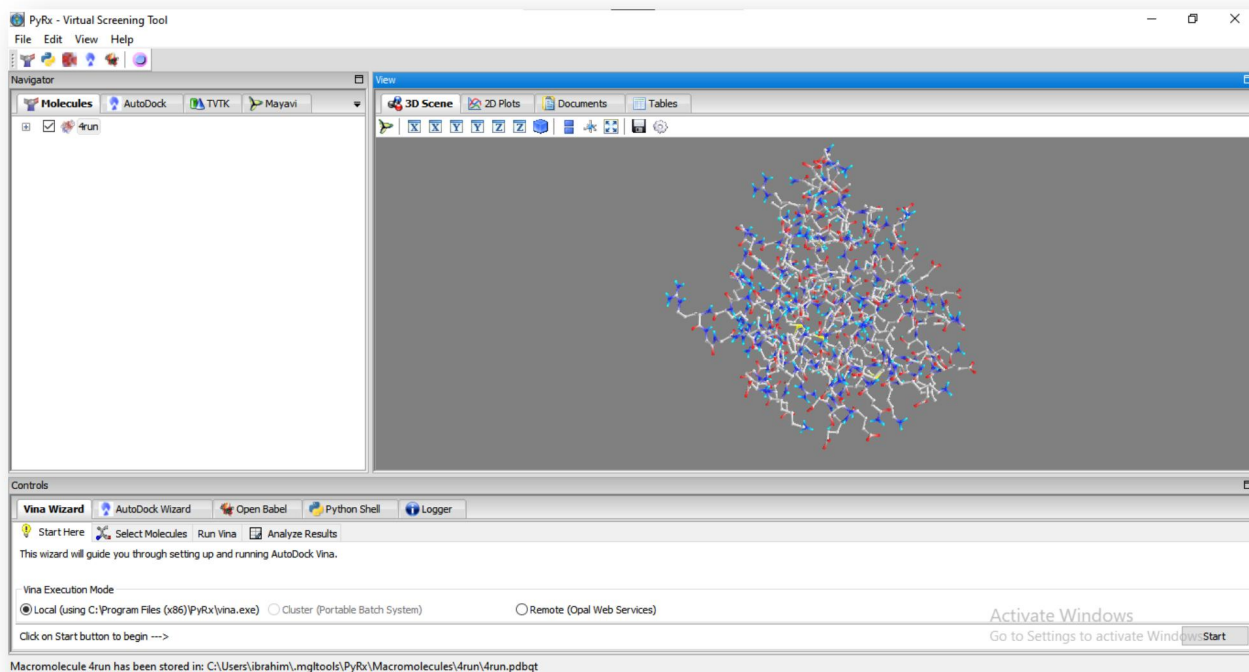


Figure 13:L'interface de la page d'accueil du logiciel PyRx.

- **BIOVIA Discovery Studio** est une suite complète de logiciels validés. ; applications scientifiques basées sur BIOVIA Pipeline Pilot. Le logiciel offre un mélange unique de solutions ouvertes, évolutives et collaboratives des outils de recherche conçus pour la découverte actuelle des sciences de la vie besoins de recherche.

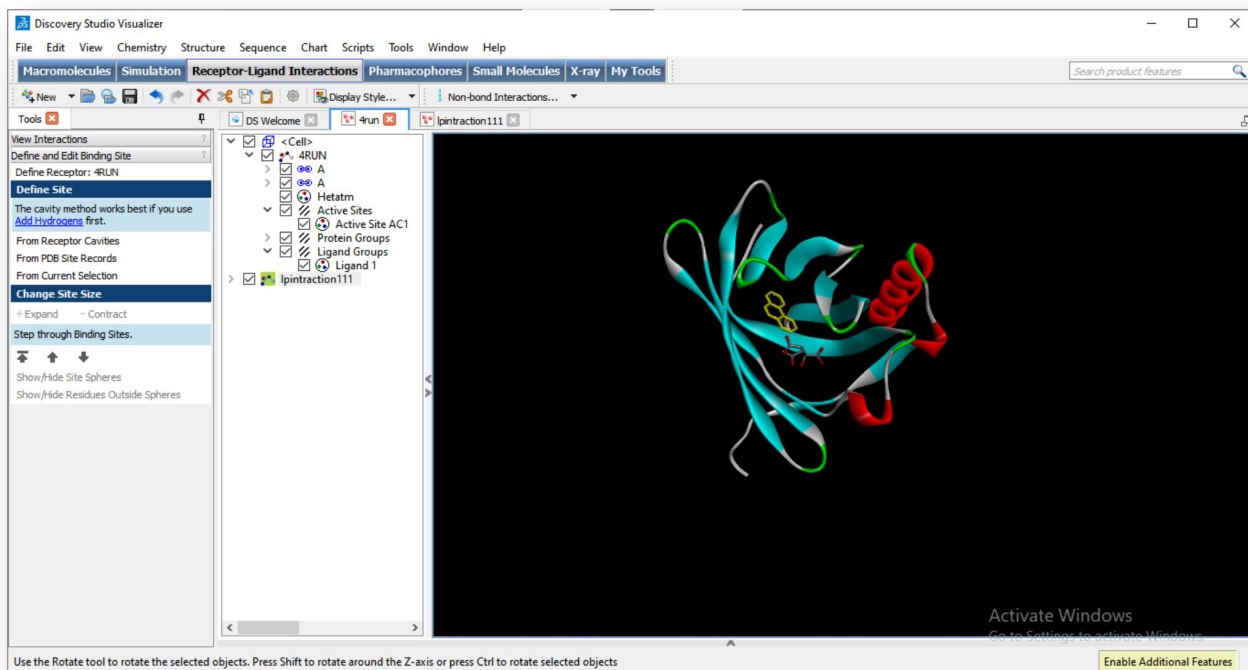


Figure 12: L'interface de la page d'accueil du logiciel Discovery Studio visualizer.

1.5. Banque des données :

➤ PDB (protein data bank) :

La PDB est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique.

Dans notre travail, nous avons utilisé la protéine 4RUN est obtenue à partir du PDB :

<https://www.rcsb.org/>.

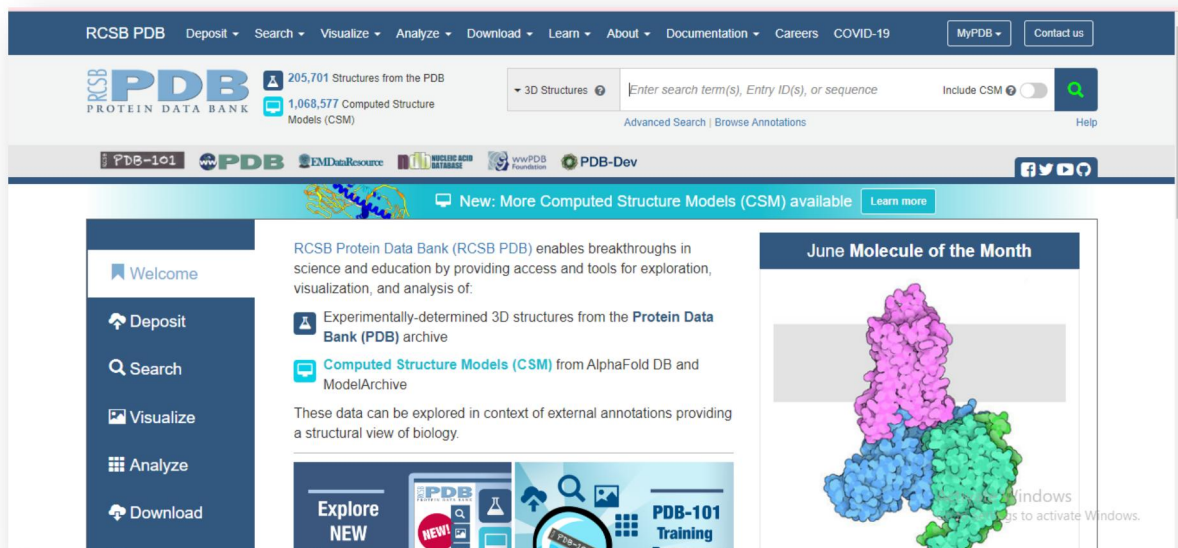


Figure 13:L'interface de la page d'accueil du RCSB PDB.

- **Pubchem** est une base de données créée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) qui contient des informations sur les structures chimiques, identifiants, propriétés physiques et chimiques, activités biologiques, tests biologiques, brevets, toxicité, etc. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

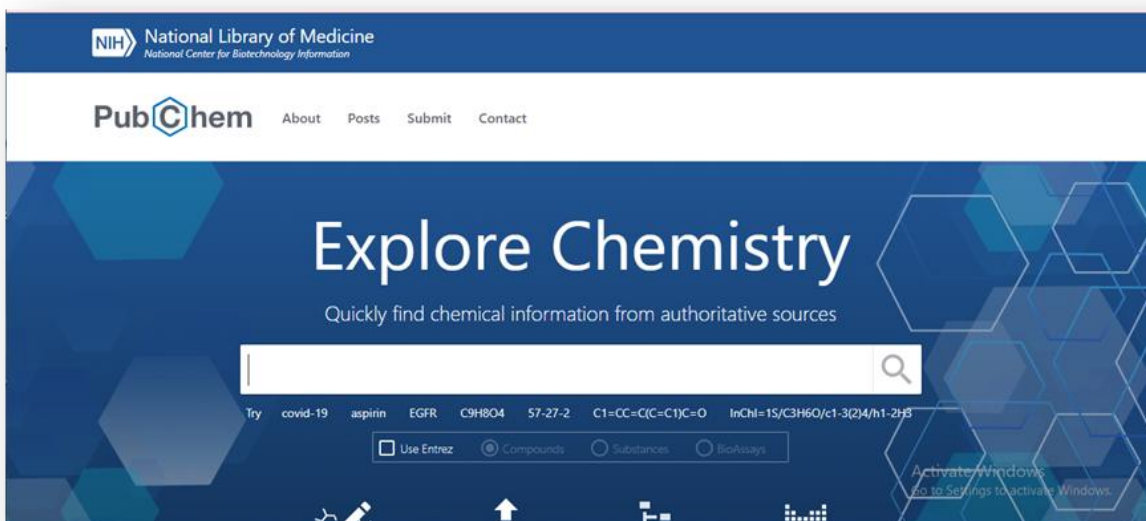


Figure 14: L'interface de la page d'accueil de Pubchem

- **FlavorDB** offre une interface conviviale pour interroger et parcourir les molécules d'arômes, les entités/ingrédients, les sources naturelles, ainsi que pour effectuer des appariements d'arômes.

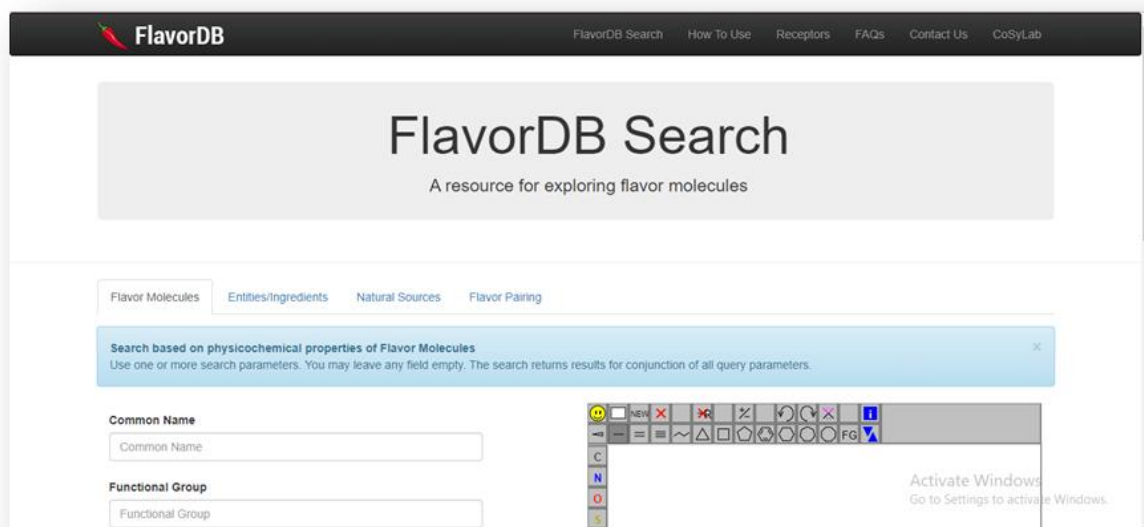


Figure 15:L'interface de la page d'accueil de Flavor DB.

2. Méthodes :

2.1. Préparation de protéine :

La structure tridimensionnelle de la protéine doit être extraite de la banque de données des protéines (PDB), ensuite, la structure récupérée doit être prétraitée. Elle devrait permettre l'élimination des molécules d'eau de la cavité, la stabilisation des charges, le remplissage des résidus manquants, la génération des chaînes latérales, etc. en fonction des paramètres disponibles.

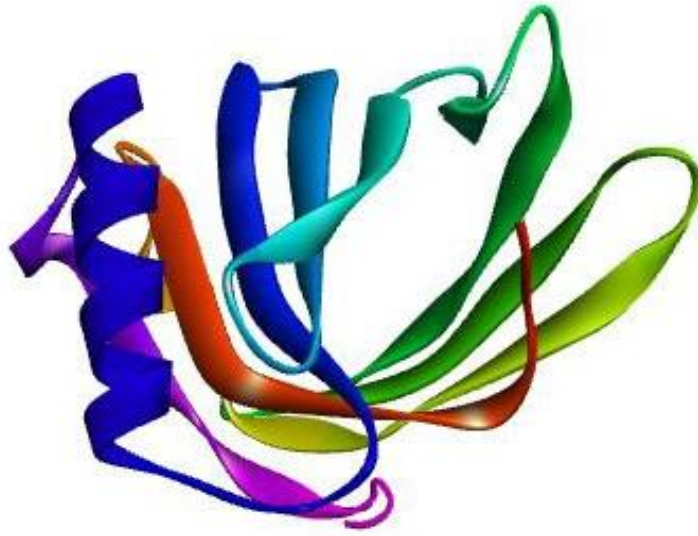


Figure 16: Structure tridimensionnelle de protéine 4RUN préparé.

La protéine de liaison aux odeurs humaines, OBPIIa, est exprimée par des épithéliums nasaux pour faciliter le transport des molécules odorantes hydrophobes à travers le mucus aqueux. Ci, nous rapportons son analyse cristallographique à une résolution de 2,6 Å.

OBPIIa : est une protéine monomère qui présente le pli classique de la lipocaline avec un β -baril conservé à huit brins abritant une poche hydrophobe remarquablement grande. Les résidus basiques dans les quatre boucles qui forment l'entrée de ce site de liaison au ligand évoquent un potentiel électrostatique positif. L'OBPIIa humain présente des caractéristiques distinctes par rapport aux autres OBP mammifères, y compris une chaîne latérale Cys potentiellement réactive dans sa poche similaire à la lipocaline lacrymale humaine.

a. Localisation du site actif:

Dans la protéine hOBP (4RUN) traité dans notre travail, elle possède un site actif réparti dans la chaîne A. les acides aminés présents sont 14 acides dans le site actif sont : PHE25.PH53.PHE

51.ILE64.ASP101.ARG81.ARG108.MET110.ARG55.ARG29.ARG 103.TYR 78.LYS 82.LYS
62.

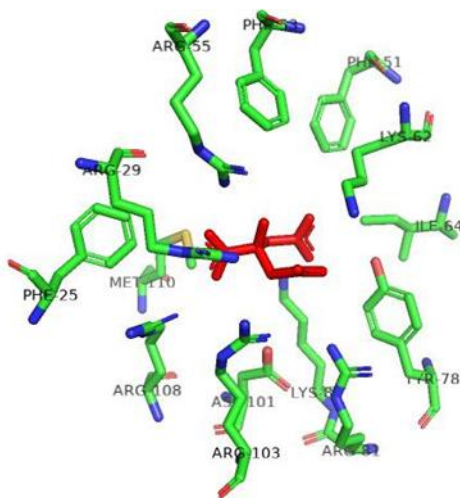
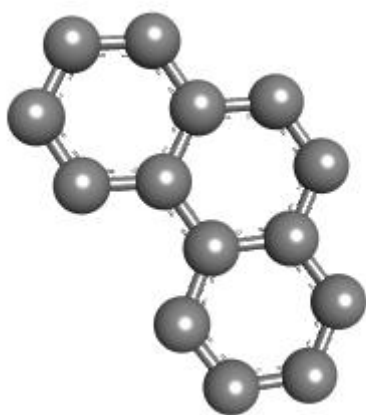


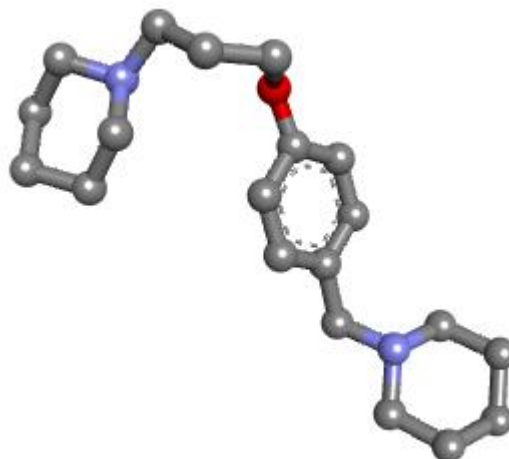
Figure 17: le site actif de protéine 4RUN.

3.2. Préparation des ligands :

Toutes les ligands de cette étude ont été extraites de **pub chem** ou le **Flavor DB** sous forme 3D puis nous les avons modélisées à l'aide de la chaîne du programme **chem draw (chem3D 16.0)** .les molécules ainsi obtenues sont enregistrées sous format **PDB**. Une préoptimisation de la géométrie, dans le cadre de la mécanique moléculaire, a été mise en utilisant le champ de force MM2. Cette stratégie a pour but d'accélérer la convergence de l'optimisation de la géométrie réalisée ensuite les molécules obtenues sont enregistrées au format PDB.



(a) Phenanthrene



(b) piperidines

Figure18: Quelques exemples de structures 3D des ligands préparés.

3.3. Docking moléculaire :

Cette étape nécessite la disponibilité de la protéine 4run pdb dans un logiciel PyRx les ligands sous pdb format. Le docking moléculaire par logiciel «PyRx» permet d'avoir les meilleures positions (conformations) de chaque ligand au sein du site actif étudié.

4. Criblage virtuel de molécules odorantes :

L'affinité ($\Delta G_{\text{binding}}$) de notre bibliothèque d'odorants a été estimée par criblage virtuel des 90 molécules contre la structure de la protéine 4RUN, à l'aide de PyRx. L'objectif était de déterminer si, lorsque des molécules partagent une caractéristique structurale ou physico-chimique particulière, le mode de liaison et l'énergie seront similaires. De plus, des expériences d'amarrage nous ont permis de rechercher différents modèles d'interaction.

5. Configuration Des Molécules Odorantes :

Les propriétés physicochimiques ont été collectées à partir de la base de données préférentielle : PubChem. Dans le cas des stéréo-isomères, la préférence a été donnée à la structure la plus abondante dans la nature. Les propriétés répertoriées étaient le poids moléculaire (PM), logP, la pression de vapeur (Vp), le nombre de doubles liaisons (n° DB) et le degré d'insaturation (DoU). Cette dernière propriété est calculée selon l'équation (1), où C'est le nombre de carbones, N le nombre d'azotes, X est le nombre d'halogènes et H le nombre d'hydrogènes. Pour une molécule saturée (seulement des liaisons simples et pas de cycle), DoU sera 0.

$$\text{DoU} = \frac{2C + 2 + N - X - H}{2} \quad (1)$$

RESULTATS ET DISCUSSION

1. La fiabilité du programme utilisé (PyRx) :

Avant d'aborder l'étude des résultats du docking des molécules odorantes par la protéine 4RUN, nous avons tenté d'évaluer la fiabilité de logiciel PyRx utilisé. Pour cela, nous avons fait appel au test de RMSD et l'analyse visuelle.

1.1. Test RMSD (Root Mean Square Deviation):

La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugé au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD de la position du ligand calculée par le logiciel par rapport au ligand de référence existant au niveau de la PDB. La prédiction est acceptable si sa valeur ne dépasse pas 2 Å.(Chikhi & Bensegueni, 2008)

Le test de fiabilité RMSD a été évalué pour 90 complexes protéine-ligand.

Les résultats sont représentés en pourcentage (%), divisés à 3 intervalles de RMSD, dans la figure 19 :

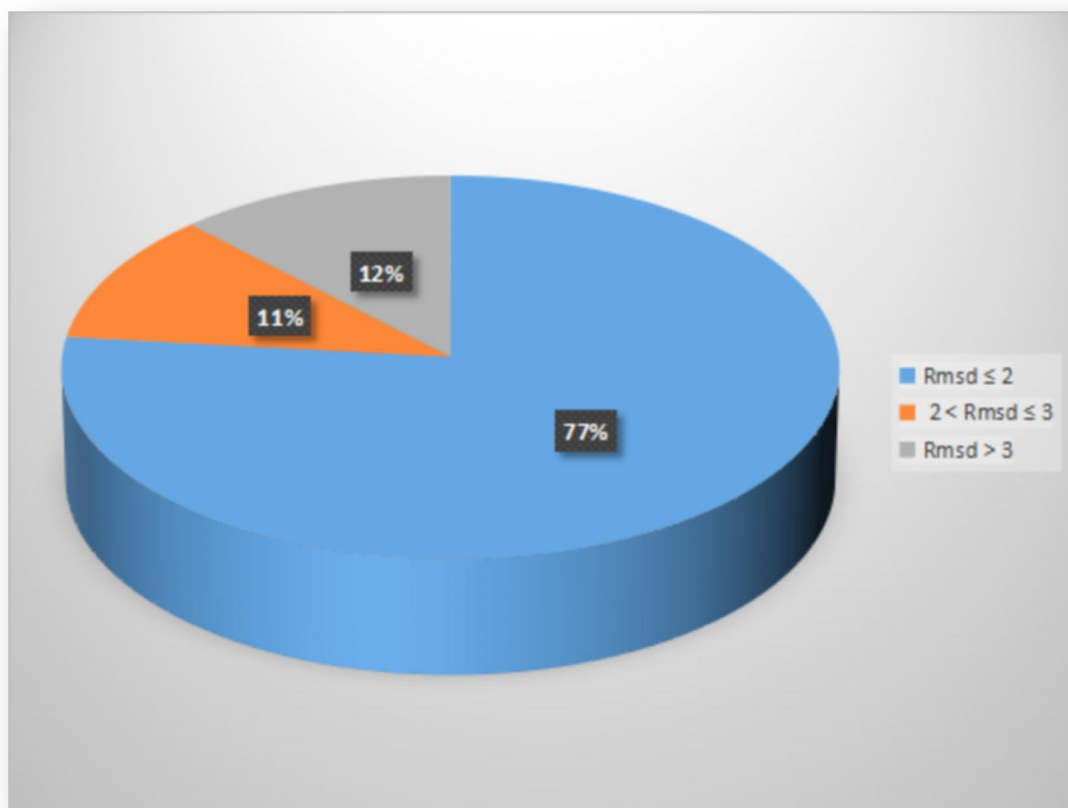


Figure19: Résultats en % obtenus par PyRx à trois intervalles de RMSD (Å).

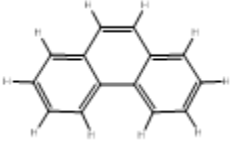
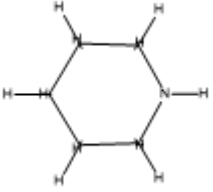
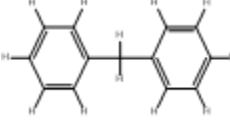
D'après les résultats du graphique, nous remarquons que logiciel PyRx reproduit les données expérimentales suivantes. En effet :

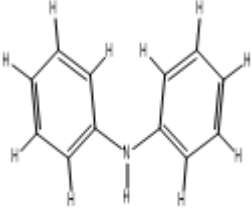
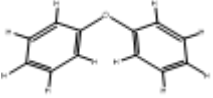
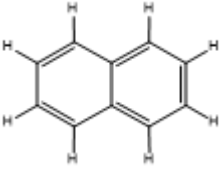
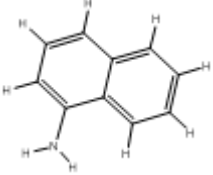
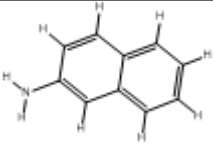
- 77 % des valeurs du RMSD sont inférieures ou égal à 2Å c'est-à-dire que 77% des résultats sont précis, d'autre part il reflète la fiabilité du docking ;
- 11% des valeurs sont comprises entre $2 < RMSD \leq 3$, qui sont des résultats acceptables
- 12% des valeurs correspondent à un $RMSD > 3$, donc de mauvais résultats.

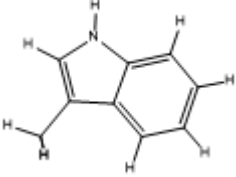
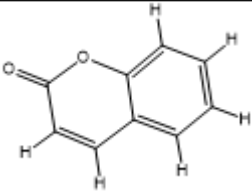
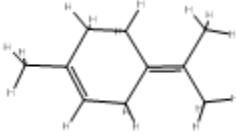
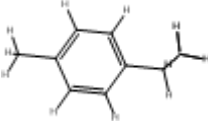
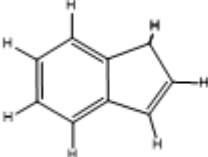
2. Résultats du Docking :


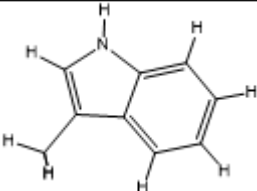
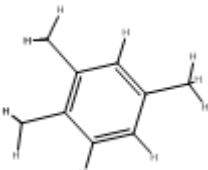
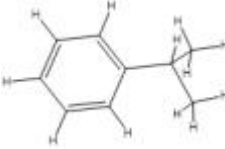
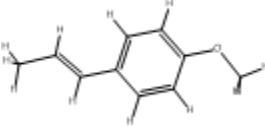
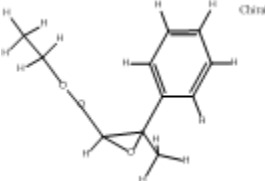
Le tableau suivant représente les Résultats du Docking Moléculaire des 20 molécules odorantes ayant les meilleurs scores. Tandis que, les résultats globaux du docking moléculaires sont représentés dans l'annexe 1.

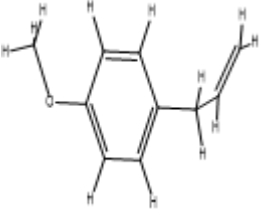
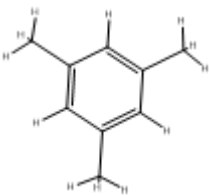
Tableau 1: Résultats de docking moléculaire de 20 molécules odorantes ayant les meilleurs scores.

Formule	Nom et type d'odeur	Masse moléculaire : g/mol	Log p	Vp (mm Hg)	N°DB	DoU	ΔG binding (kcal/mol)	RMSD (Å).
	Phenanthrene (odeur aromatique Légère)	178.23	4.03	0.000 121	7	10	-10.7	0.035
	Piperidine (hexahydropyridine)	591.6	0.6	32.1	0	1	-9.8	2.06
	Diphenylmethane (Odeur d'orange)	168.23	4.13	0.008 21	6	8	-9.6	5.137

	Diphenylamine Odeur agréable et fleurie	169.22	3.50	0.000 67	6	8	-8.7	0.015
	Diphenyl oxide Odeur de géranium	170.21	3.57	0.02	6	8	-8.6	5.28
	Naphthalene (Odeur aromatique)	128.169	3.03	0.08	5	7	-8.3	4.022
	1-aminonaphthalene Odeur d'ammoniaque	143.18	2.25	0.004 18	5	7	-8.2	1.914
	2-aminonaphthal Légère odeur aromatique	143.18	2.3	0.000 256	5	7	-8.1	2.257

	3-methyl-1H-indole Odeur fécale	131.17	2.60	0.005 5	4	5.5	-8.1	3.557
	Coumarine Odeur douce-amère de foin	146.14	1.39	0.000 98	5	6	-8.1	1.507
	Terpinolene (doux, odeur de pin)	136.23	2.81	0.74	2	4	-8	2.387
	1-Isopropyl-4-methylbenzene (Odeur aromatique douce)	134.22	3.76	1.46	3	4	-7.9	4.286
	Indene (Seuil d'odeur)	116.16	2.61	1.1	4	6	-7.6	3.692

	Heptadecane (Odeur comme carbure)	240.05	8.69	0.000 228	4	0	-7.5	0.726
	3-methylindole Odeur fécale	131.17	2.60	0.005 5	4	6	-7.5	0.952
	1, 2,4- Trimethylbenzene (Odeur aromatique caractéristique)	120.19	3.5	2.1	3	5	-7.5	1.431
	Isopropyl benzene (cumene) (Seuil d'odeur)	120.19	3.27	4.5	3	4	-7.4	4.477
	Anethole Odeur d'huile d'anis	148.20	2.91	0.05	4	5	-7.3	2.791
	Ethyl methylphenylglycidate Odeur fruits	206.24	1.655	0.006 00	3	6	-7.2	1.506

	<p>Estragole</p> <p>Odeur rappelant l'anis avec un goût sucré correspondant, différent de l'anéthol</p>	148.20	3.151	0.05	4	5	-7.1	2.980
	<p>1, 3,5-Trimethylbenzene</p> <p>(Odeur aromatique caractéristique)</p>	120.19	3.5	2.48	3	4	-7.0	2.869

3. L'analyse visuelle des interactions :

Les résultats d'amarrage ont été analysés à l'aide du logiciel Discovery studio pour évaluer l'interaction qui existe entre les ligands étudiés et le récepteur olfactif hOPB (4RUN).

Les interactions capables d'activer une protéine (récepteur olfactif) sont à l'origine de trois types d'interactions constaté pour les sept molécules odorantes ayant le meilleur scoring, à savoir : liaisons hydrogène, interactions stériques (Van Der Waals) et liaisons Hydrophobe.

Alors dans cette étude nous évaluerons les différents types d'interactions protéine-ligand (Tableau 2), ainsi que l'analyse visuelle des molécules suivantes : Phenanthrene, Piperidine, Diphenylamine, Heptadecane, 3-Methylindole, Ethyl methylphenylglycidate, Coumarine.

Le tableau 2, résume les résultats du docking moléculaire et d'analyse visuelle, des sept molécules ayant les meilleurs scores, en termes d'énergie.

Tableau 2: Résultats de docking moléculaire et d'analyse visuelle des sept meilleurs scores.

Molécules	RMSD(Å)	ΔG binding (kcal/mol)	Résidus	Distances(Å)	Type d'interaction
Phenanthrene	0.035	-10.7	ASN112 et ILE10		Van Der Waals
			VAL16	5.423798	Hydrophobe
			LEU86	5.083095	
			VAL114	4.792925	
			ALA49	4.390419	
			VAL39	5.283988	
			TRP14	4.236339	
			LEU86	5.083095	
			PHE97	4.861217	
VAL37	4.265525				
Piperidine	2.06	-9.8	PHE97	3.794448	Hydrophobe
			VAL114	5.129581	
			TRP14	4.036170	
			VAL37	5.137343	
			LEU86	4.880107	
Coumarine	1.507	-8.1	VAL37	4.846001	Hydrogène
			VAL114	4.805432	Hydrophobe
			VAL39	5.318431	
			TRP14	3.191032	
			ALA49	4.672067	
			MET66	5.874024	
			PHE97	3.938541	
Diphenylamine	0.015	-8.7	ASN112, ALA49 et ILE10		Van Der Waals
			VAL16	5.464688	Hydrophobe
			VAL37	5.464688	
			LEU86	4.980107	
			VAL114	5.245042	
			VAL39	4.92808	
			TRP14.	4.239279	
			PHE97	3.844319	
			PHE51	5.151253	
			MET66	5.288044	
			ILE10	5.114526	

Heptadecane	0.726	-7.5	VAL16	4.965361	Hydrophobe
			VAL37	4.980107	
			LEU86	3.735412	
			VAL114	3.950555	
			VAL39	4.667558	
			TRP14.	4.775790	
			PHE97	4.909705	
			PHE51	3.499364	
3-Methylindole	0.952	-7.5	VAL16	4.831753	Hydrophobe
			VAL37	5.340802	
			LEU86	5.082942	
			VAL114	4.696446	
			VAL39	4.514983	
			TRP14.	4.241993	
			PHE97	4.880803	
			MET66	5.853766	
VAL49	4.514983				
Ethyl methylphenylglycidate	1.506	-7.2	ASN112	3.265848	Hydrogène
			VAL37	4.619017	Hydrophobe
			VAL16	5.280829	
			TRP14	4.752833	
			PHE97	3..710799	
			PRO31	3.988583	
			PHE51	5.081363	

3.1. Interaction de complexe 4RUN-phenanthrene :

Le docking moléculaire de phenanthrene dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -10.7 Kcal/mol. De plus, on observe les interactions Van Der Waals sont présentes avec les résidus ASN112 et ILE10 et une autre interaction Hydrophobe avec le restes.

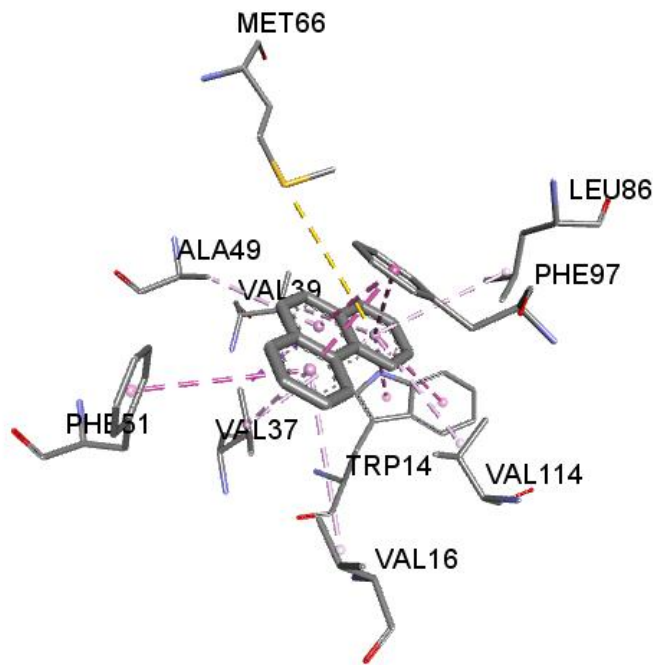


Figure20: l'interface de logiciel Discovery studio représenter l'interaction de complexe (4RUN-phenanthrene).

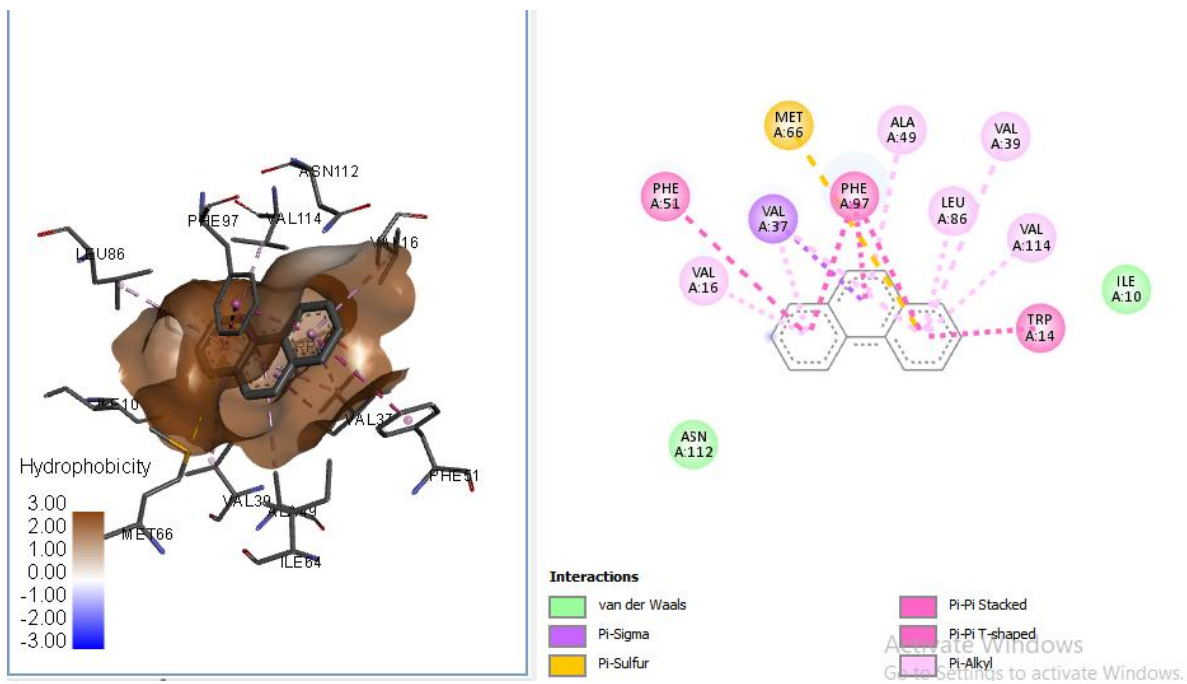


Figure21: Les interactions entre la molécule phenanthrene et le récepteur 4RUN.

3.2. Interaction de complexe 4RUN- piperidine :

L'amarrage moléculaire du piperidine dans le site actif de 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -9.8 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions hydrophobes avec tous les résidus.

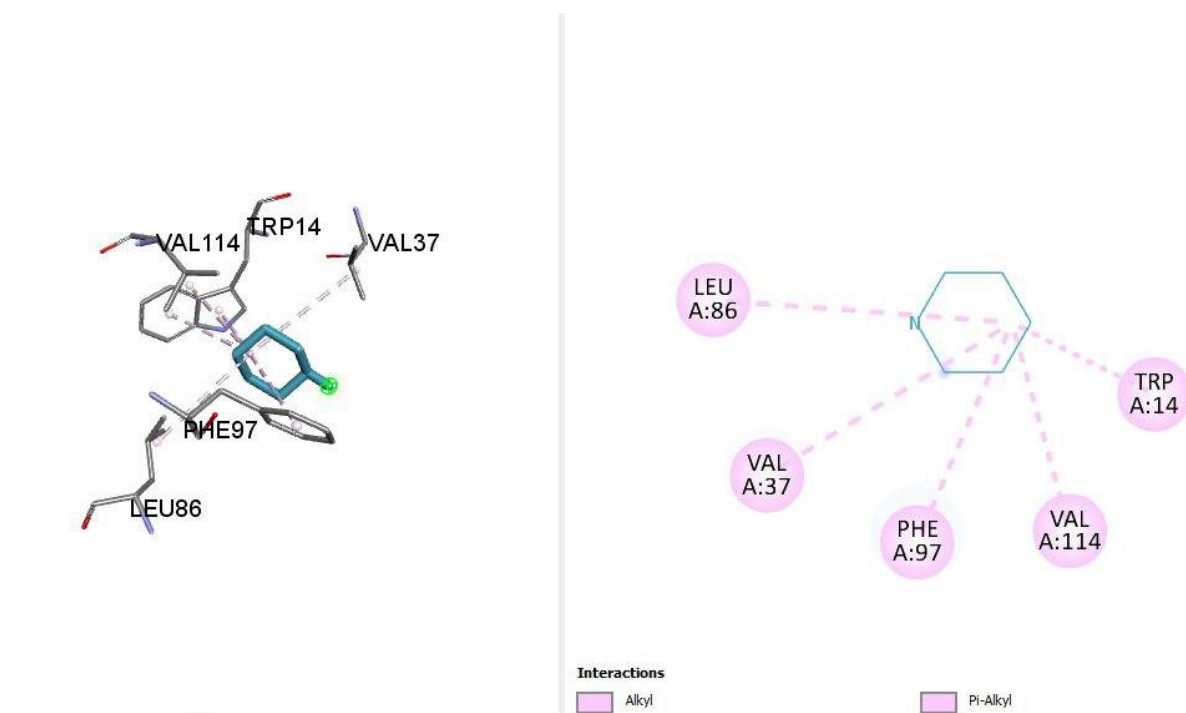


Figure 22: les interactions entre la molécule piperidine et le récepteur 4RUN.

3.3. Interaction de complexe 4RUN- coumarine:

Le docking de coumarine dans le site actif de protéine 4RUN donné une énergie d'interaction égale -8.1 Kcal/mol. De plus, on observe deux interactions hydrogéniques ont formées avec le résidu TRP 14 et une autre interaction hydrophobes avec le reste.

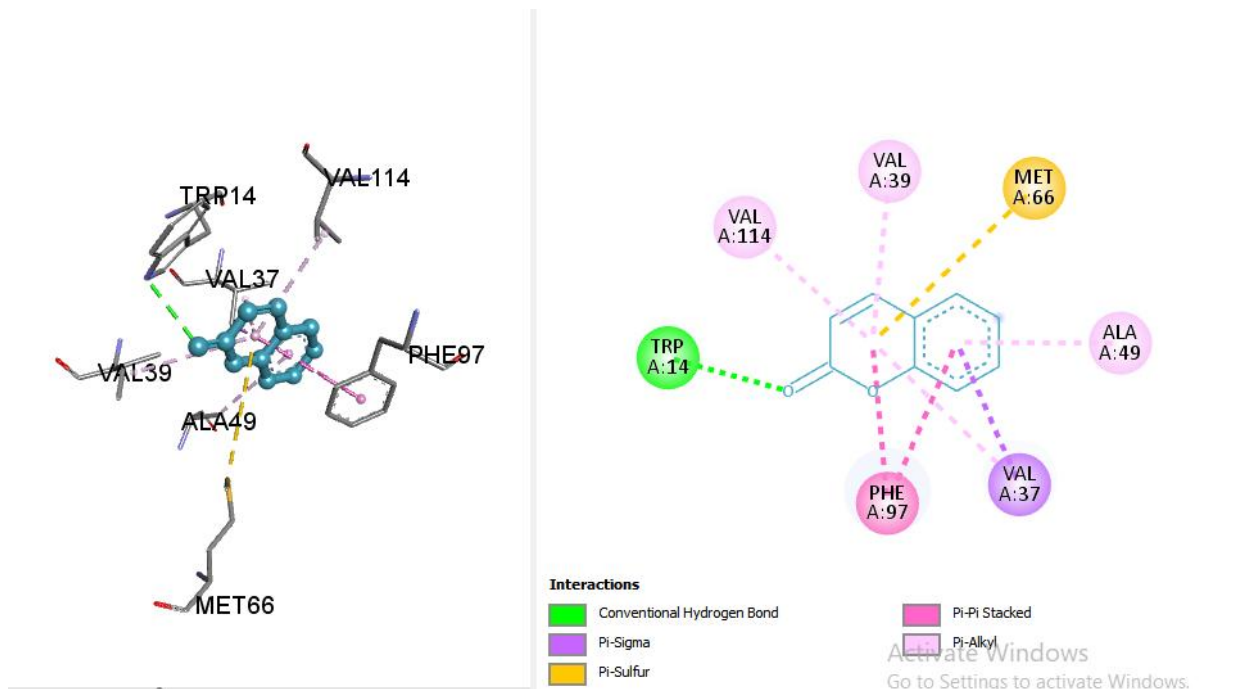


Figure 14: les interactions entre la molécule coumarine et le récepteur 4RUN.

3.4. Interaction de complexe 4RUN- diphenylamine:

Le docking moléculaire de diphenylamine dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -8.7 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions hydrophobes avec tous les résidus.

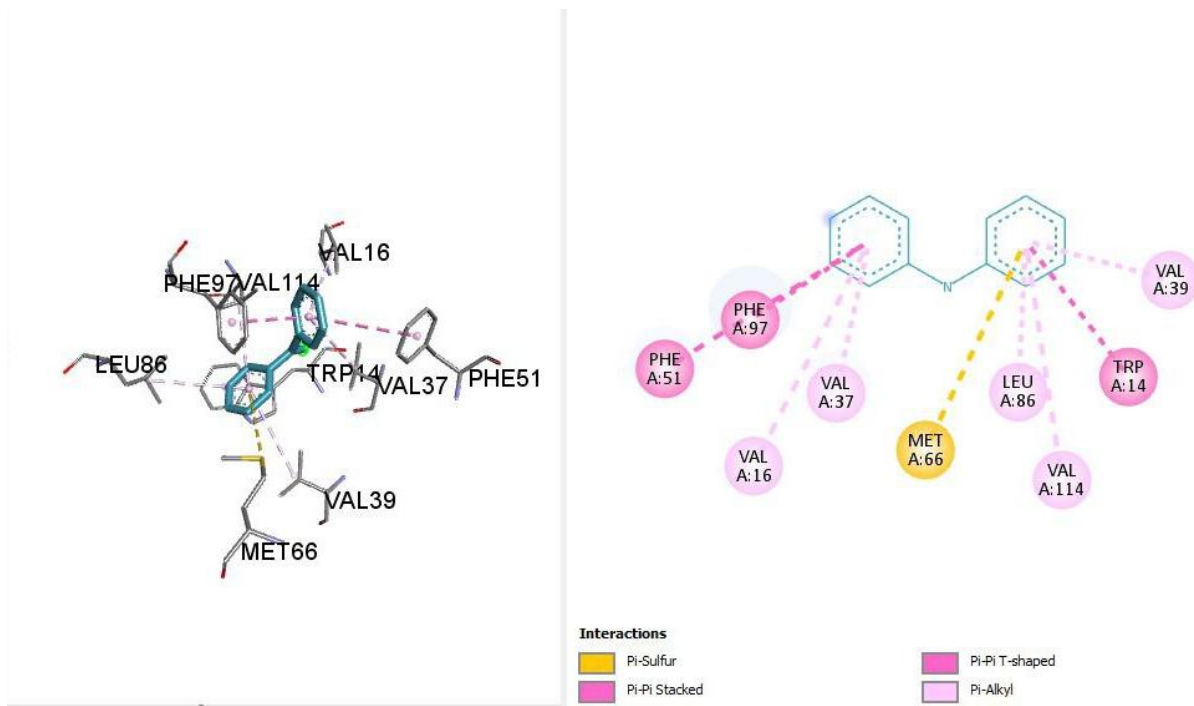


Figure 23: les interactions entre la molécule Diphenylamine et le récepteur 4RUN.

3.5. Interaction de complexe 4RUN-heptadecane:

L'amarrage moléculaire du Heptadecane dans le site actif de 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -7.5 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

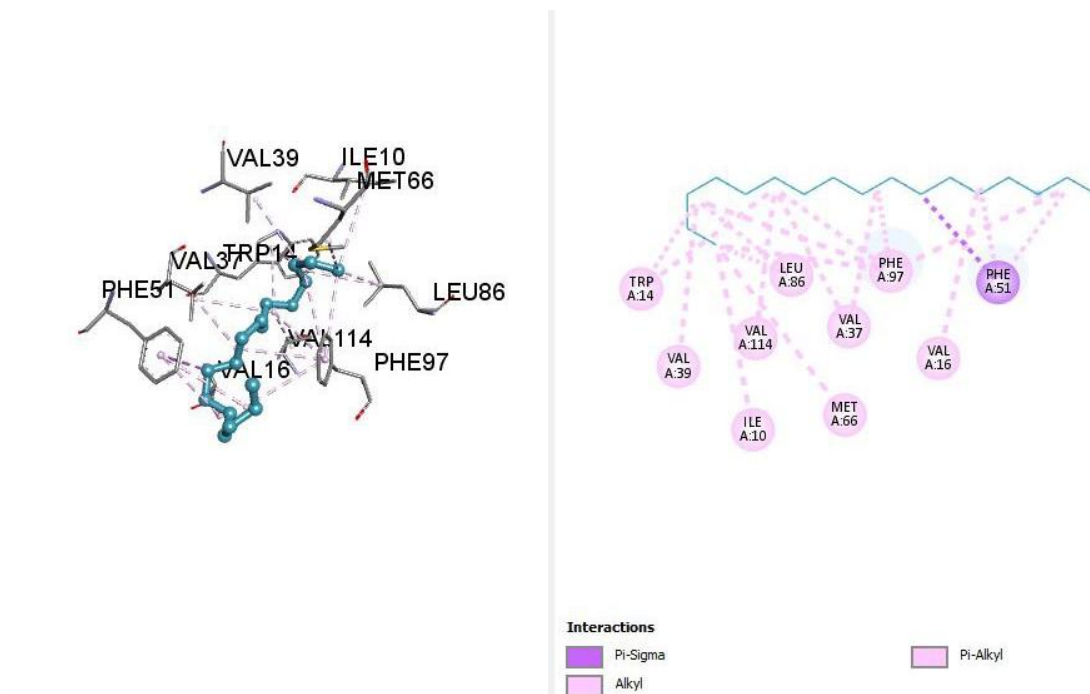


Figure24 : les interactions entre la molécule Heptadecane et le récepteur 4RUN.

3.6. Interaction de complexe 4RUN-3-Methylindole:

Le docking de 3-Methylindole dans le site actif de protéine 4RUN donné une énergie d'interaction égale -7.5 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions hydrophobes avec tous les résidus.

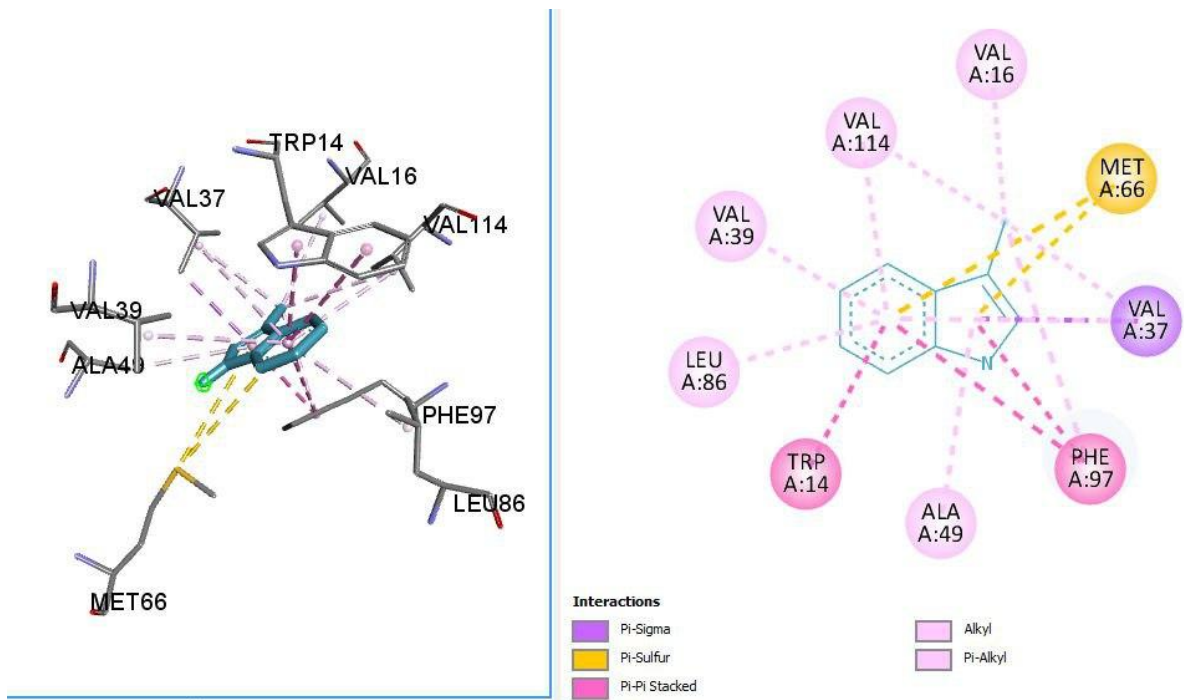


Figure 25 : les interactions entre la molécule 3-Methylindole et le récepteur 4RUN.

3.7. Interaction de complexe 4RUN- Ethyl methylphenylglycidate:

Le docking de Ethyl methylphenylglycidate dans le site actif de protéine 4RUN donné une énergie d'interaction égale -7.5 Kcal/mol. De plus, on observe deux interactions hydrogéniques ont formées avec le résidu ASN112 et une autre interaction hydrophobes avec le reste.

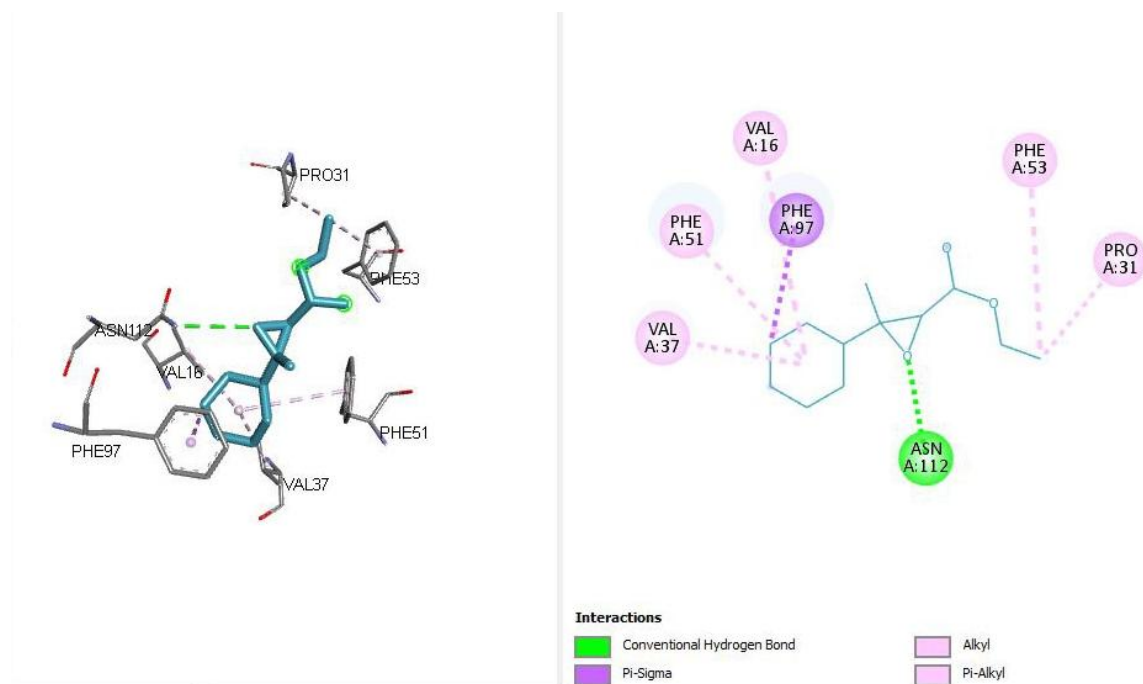


Figure26 : les interactions entre la molécule Ethyl methylphenylglycidate et le récepteur 4RUN.

3. Etudes des Propriétés physico-chimiques :

Afin de pouvoir expliquer les résultats du docking moléculaire de notre gamme de molécules odorantes, nous présentons dans le tableau ci-dessous les propriétés physicochimiques et structurales des six molécules odorantes ayant le meilleur score du Docking moléculaires.

Tableau 3: Propriétés physicochimiques et structurales des molécules odorantes étudiées.

Molécule	Formule	les fonctions des molécules :	Poids moléculaire (g/mol)	Log p	VP (mmHg)	N°DB	DoU	ΔG binding (kcal/mol)	RMSD (Å)
Phenanthrene	C ₁₄ H ₁₀	Aromatique	178.23	4.03	0.000121	7	10	-10.7	0.035
Piperidine	C ₅ H ₁₁ N	Amine	591.6	0.6	32.1	0	1	-9.8	2.06
Coumarine	C ₉ H ₆ O ₂	Aromatique	146.14	1.39	0.00098	5	6	-8.1	1.507
Diphenylamine	C ₁₂ H ₁₁ N	Amine	169.22	3.50	0.00067	6	8	-8.7	0.015
Heptadecane	C ₁₇ H ₃₆	Alcane	240.05	8.69	0.00228	4	0	-7.5	0.726
3-Methylindole	C ₉ H ₉ N	Amine	131.17	2.60	0.0055	4	6	-7.5	0.952
Ethyl methylphenyl-glycidate	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	Ester	206.24	1.655	00.6000	3	6	-7.2	1.506

3.1. Discussion des résultats :

Selon les tableaux (tableau 1) et tableau 3 (voir annexe) ; Nos résultats indiquent que Mm, logP et Vp sont les variables des molécules odorantes les plus importantes, en corrélation directe avec les énergies de liaison de l'odorant ($\Delta G_{\text{binding}}$) vis-à-vis l' hOBP.

Bien que de nombreux odorants présentent des doubles liaisons et des motifs insaturés, ces caractéristiques s'avèrent moins constantes dans la série en ce qui concerne leur impact sur le mode de liaison et l'énergie.

La masse moléculaire Mm et le logP se reflètent dans le nombre d'atomes hydrophobes qui interagissent avec le hOBP, contribuant ainsi à la somme des forces dans l'algorithme d'amarrage, en particulier dans les interactions de Van der Waals.

Les molécules odorantes qui ont à les mêmes affinités comme 1,3-Dimethylbenzene et 1,4-Dimethylbenzene (voir annexe 1), celles-ci sont dues au fait d'avoir la même structure chimique, le même poids moléculaire, le nombre de doubles liaisons et le même nombre d'insaturation.

De même, et par comparaison, des molécules odorantes comme 1, 2, 4,5-Tetramethylbenzene et Terpinolene qui présentent les mêmes valeurs d'affinités ($\Delta G_{\text{binding}} = -8$ kcal/mol), mais ayant des structures chimiques complètement différentes ; sont caractérisés par des poids moléculaire très proches respectivement 134.22 et 136.23 g /mol, et de nombre d'insaturations aussi identiques avec un nombre de liaisons moléculaires égale à 2 et 3 respectivement.

Les molécules comportant des hétéroatomes (N, O, ..) sont de même caractérisées par valeurs d'affinités très importantes à savoir :

- Piperidine (C₅H₁₁N) qui présente une valeur de $\Delta G_{\text{binding}} = -9.8$ kcal/mol et ayant une masse moléculaire de 97.1 g/mol ;

Donc, on peut constater que la présence des hétéroatomes dans le structure chimique de l'odorant lui conféré une très grande affinité vis-à-vis le protéine 4RUN, même si le nombre de carbone est moins de 6 atomes de carbones.

Après l'analyse visuelle des interactions, nous avons constaté la formation de plusieurs types d'interactions entre le site actif de la protéine 4RUN et les différents types de ligands à savoir : des liaisons hydrogène, liaison de Van der Waals et des liaisons hydrophobes. ; tout dépend des propriétés structurales des odorants et ceux des résidus constituant le site actif de la protéine.

1.1. Interprétation des résultats du Docking:

En étudiant les résultats du docking moléculaire des complexes ligands -récepteur 4RUN, on peut constater que des molécules dotées de poids moléculaires importants allant de 128.169 et 178.23 avec neuf atomes de carbone ou plus sont de bons activateurs du site actif.

De même les odorants présentant des hétéroatomes dans la structure chimique sont caractérisés par une très grande affinité vis-à-vis de la protéine 4RUN, même si le nombre de carbone est moins de 6 atomes, citons ici l'exemple de la Piperidine ($C_5H_{11}N$) qui présente une valeur de $\Delta G_{\text{binding}} = -9.8$ kcal/mol.

Par contre, les odorants (hydrocarbures) comportant six carbones au lieu de neuf, inhibent les réponses du récepteur : tout se passe comme si ces molécules se fixaient à l'entrée d'un site actif sans être suffisamment volumineuses pour provoquer le changement de conformation nécessaire à la transduction du signal. Certaines molécules pouvant avoir un rôle activateur sur un récepteur et inhibiteur sur un autre sans occulter en outre le rôle de la concentration des odorants.

Dans le tableau 5 (voir l'annexe 2) nous avons choisi différentes molécules appartenant à différentes familles de molécules à savoir : aromatique, alcane, aldéhyde, alcool, cétone, acide carboxylique...) afin de clarifier les différents types d'interactions pouvant se former entre les molécules odorants et la protéine 4run, à savoir la liaison hydrogène.

CONCLUSION

Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont orientés vers la contribution à une compréhension du phénomène de la perception olfactive et à la recherche d'une corrélation structure-odeur, entre l'hOBP et les molécules odorantes, au moyen de simulations bio-informatiques. La première porte sur la modélisation par Virtual Screening de plusieurs quelques structures d'odorants ; la deuxième consiste en une étude des interactions entre cette gamme de molécules odorantes et la protéine impliquée dans la perception olfactive le 4RUN.

En Utilisant une approche d'Amarrage moléculaire *in silico*, où nous avons choisi le logiciel d'amarrage PYRX ; avant cela, nous avons testé les performances de ce dernier utilisé dans Cette étude, en testant la RMSD (root-mean-square dérivation) sur 90 molécules odorants, 76.67% ont présenté un RMSD nettement inférieure à 2 Å. Ce qui montre la fiabilité de nos travaux de docking.

On peut résumer que tous les molécules odorantes sélectionnés (plus de 88%) ont fortement activé et réagi avec la protéine transporteur d'odeur 4RUN, mais les molécules étaient celles qui amarraient la protéine de manière très perceptible avec de très bons scores d'amarrage sont les molécules qui sont suffisamment volumineuses, ayant 9 atomes de carbones ou plus, ces molécules se fixaient au sein du site actif pour provoquer le changement de conformation nécessaire à la transduction du signal. Certaines molécules pouvant avoir un rôle activateur sur un récepteur et inhibiteur sur un autre sans occulter en outre le rôle de la concentration des odorants. Ces molécules présentant de très bons scores sont les suivantes : Phenanthrene, Piperidine, Coumarine, Diphenylamine, Heptadecane, 3-Methylindole et l'ethylmethylphenylglycidate.

En se basant sur nos résultats, on peut conclure que MW, logP et Vp et la présence de l'hétéroatome, sont les variables physicochimiques des molécules odorantes les plus importantes, directement corrélées aux énergies de liaison de l'odorant ($\Delta G_{\text{binding}}$) vers hOBP.

Le volume moléculaire influe considérablement sur l'affinité du docking, il est directement proportionnelle à l'affinité.

Dans Ce travail, nous avons pu comprendre la relation entre le profil odorant et son lien avec la protéine hOBP, ce qui peut aider à l'application technologique dans le domaine environnementale et en parfumerie et même au développement de capteurs qui imitent la fonction de cette protéine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] Belhassan, A., Zaki, H., Chtita, S., Benlyas, M., Lakhlifi, T., & Bouachrine, M. (2017). Study of interactions between odorant molecules and the hOR1G1 olfactory receptor by molecular modeling. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*, 18(3), 257-265.
- [2] BEN MOHAMED Ikhlas, M. H. Synthèse et étude docking moléculaire de quelques dérivés de chalcones.
- [3] Bushdid, C., de March, C. A., Topin, J., Antonczak, S., Bensafi, M., & Golebiowski, J. (2016). les molécules qui nous mènent par le bout du nez. *L'actualité chimique*(406), 21.
- [4] Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2008). Comparative study of the efficiency of three protein-ligand docking programs. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, 1, 161-165.
- [5] Djoumoi, A. (2013). *Traumatismes crâniens et troubles de l'odorat: IRM et Potentiels évoqués olfactifs*. Paris 11,
- [6] Hassine, J. B., Candau, J., Perez, S., Sompairac, L., Adrian-Scotto, M., & Gondolfo, G. (2021). Espaces odorants et espaces olfactifs. *Journal of Interdisciplinary Methodologies and Issues in Science*.
- [7] G.M. Dyson, The scientific basis of odour, *Chem. Ind.* 57 (1938) 647–651.
- [8] J.V. Verhagen, L. Engelen, The neurocognitive bases of human multimodal food perception: sensory integration, *Neurosci. Biobehav. Rev.* (sous presse).
- [9] HARIDI ABIR, N. R. (2019). Etude in silico de l'inhibition de la cyclooxygénase-2.
- [10] K.J. Rossiter, Structure odour relationships, *Chem. Rev.* 96 (1996) 3201–3240.
- [11] LIEDO, P.-M., CARLTON, A., & VINCENT, J.-D. (2002). Odeur et olfaction. *Journal de la Société de Biologie*, 196(1), 59-65.
- [12] L. Turin, A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception, *Chem. Senses* 21 (1996) 773–791.
- [13] L. Buck, R. Axel, A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odour recognition, *Cell* 65 (1991) 175–187.
- [14] Lledo, P.-M., & Vincent, J. (1999). Odeurs.

- [15] Pernollet, J.-C., Sanz, G., & Briand, L. (2006). Les récepteurs des molécules odorantes et le codage olfactif. *Comptes Rendus Biologies*, 329(9), 679-690.
- [16] Linnaeus C., 1764. « Odores medicamentorum », in *Amoenitates Academicæ*, Stockholm, Lars Salvius, t. III, pp. 183-201.
- [17] Lorry M., 1788. « Sur les parties volatiles et odorantes des médicaments tirés des substances végétales et animales », *Histoire de la Société royale de médecine*, Paris, Librairie de la Société royale de médecine, Barrois, pp. 306-318.
- [18] Montreer, P. (2019). *Identification des molécules responsables de l'odeur d'un mélange gazeux–Vers une automatisation de la démarche*. IMT-MINES ALES-IMT-Mines Alès Ecole Mines-Télécom,
- [19] Meierhenrich, U. J., Golebiowski, J., Fernandez, X., & Cabrol-Bass, D. (2005). De la molécule à l'odeur. *L'actualité chimique*, 289(29), 29-40.
- [20] M. Chastrette, Trends in structure–odour relationships, SAR QSAR Environ. Res. 6 (1997) 215–254.
- [21] Pierrette, M. (2009). *L'environnement olfactif: de la perception à la gene: le cas d'un site industriel*. Paris 10,
- [22] Pierrette, M. (2009). *L'environnement olfactif: de la perception à la gene: le cas d'un site industriel*. Paris,
- [23] R.W. Moncrieff, The Chemistry of Perfumery Materials, United Trade Press, London, 1949.
- [24] R.H. Wright, Odour and molecular vibration: neural coding of olfactory information, J. Theor. Biol. 64 (1977) 473–502.
- [25] SAADI, K., KORICHI, M., & GHERRAF, N. (2009). *Contribution à l'étude de la Relation structure chimique-odeur Utilisation de la technique Random Forest" Application à la famille des pyrazines"*.

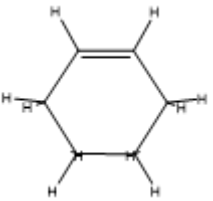
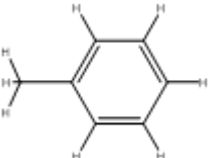
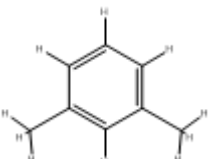
Références

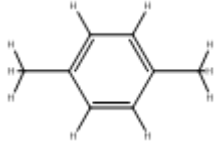
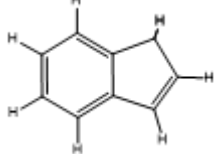
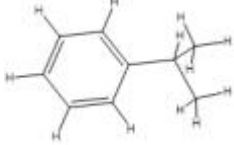
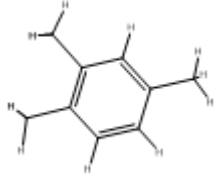
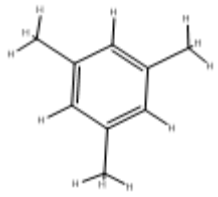
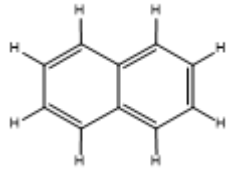
- [26] TIFOURAK, D. (2019). Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse. Paris 11,
- [27] ZERDAOUI, S., & BOUNASLA, S. (2020). *Docking moléculaire de deux flavones naturels contre l'acétylcholinestérase et le butylcholinestérase*. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- [28] <https://tpe2015janson.wordpress.com/les-molecules-odorantes/>

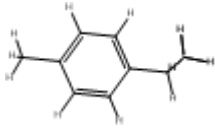
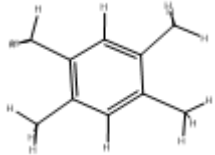
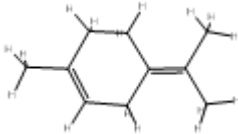
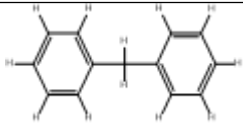
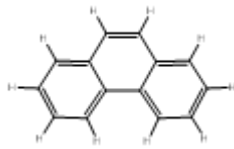
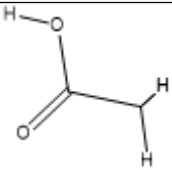
Annexes

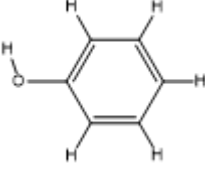
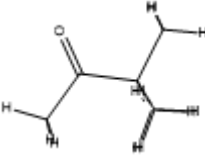
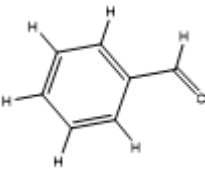
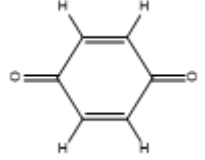
Annexe N°1

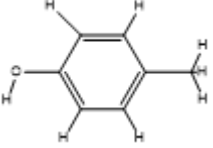
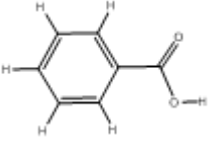
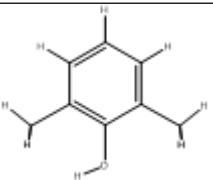
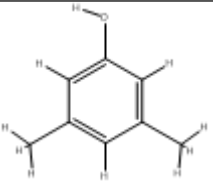
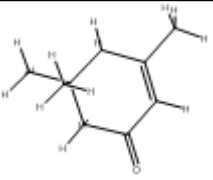
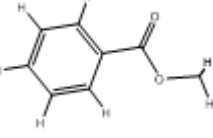
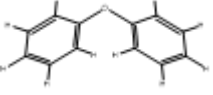
Tableau 4: Résultats du Docking Moléculaire de 90 molécules odorantes étudiés, avec leurs propriétés physicochimiques.

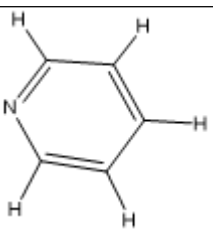
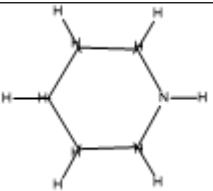
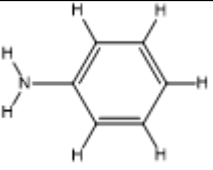
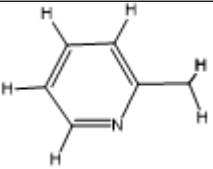
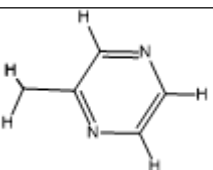
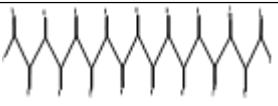
Formule	Nom et type d'odeur	Poids moléculaire g/mol	Log p	Vp (mm Hg)	N°DB	DoU	ΔG binding (kcal/mol)	RMSD
	Cyclohexane (Odeur douce)	82.14	2.86	67	1	2	-5.3	2.077
	Methylbenzene (toluene) (Odeur douce, piquante)	92.14	2.52	28.4	3	4	-6.1	1.832
	1,3-Dimethylbenzene (Odeur douce)	106.16	3.01	8.29	3	4	-6.7	3.064
	1,4-Dimethylbenzene (douce)	106.16	3.01	8.84	3	4	-6.7	3.376

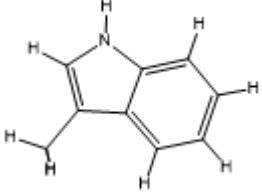
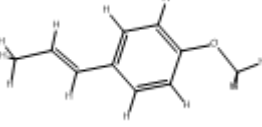
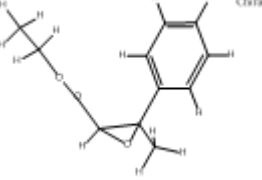
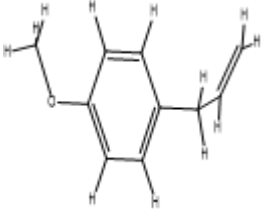
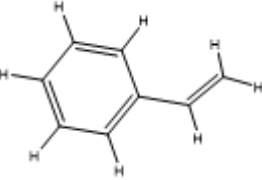
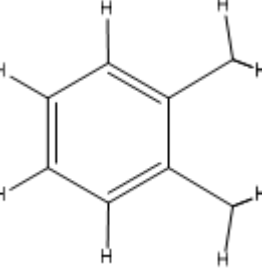
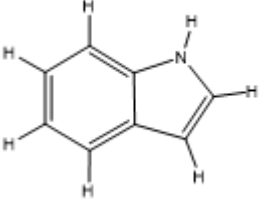
								
	Indene (Seuil d'odeur)	116.16	2.61	1.1	4	6	-7.6	3.692
	Isopropyl benzene (cumene) (Seuil d'odeur)	120.19	3.27	4.5	3	4	-7.4	4.477
	1, 2,4- Trimethylbenzene (Odeur aromatique caractéristique)	120.19	3.5	2.1	3	5	-7.5	1.431
	1, 3,5- Trimethylbenzene (Odeur aromatique caractéristique)	120.19	3.5	2.48	3	4	-7.0	2.869
	Naphthalene (Odeur aromatique)	128.169	3.03	0.08	5	7	-8.3	4.022

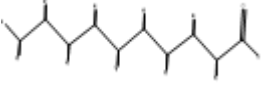
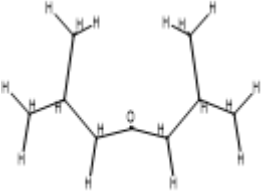
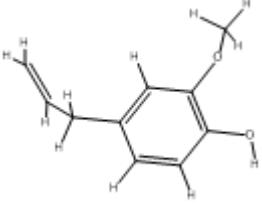
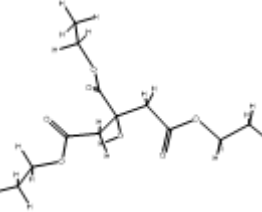
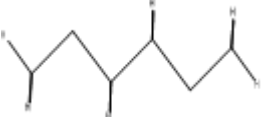
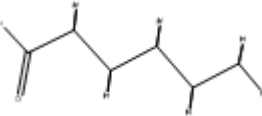
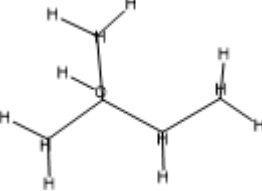
	1-Isopropyl-4-methylbenzene (Odeur aromatique douce)	134.22	3.76	1.46	3	4	-7.9	4.286
	1,2,4,5-Tetramethylbenzene (odeur de camphre)	134.22	3.98	160	3	4	-8.0	4.292
	Terpinolene (doux, odeur de pin)	136.23	2.81	0.74	2	4	-8	2.387
	Diphenylmethane (Odeur d'orange)	168.23	4.13	0.008 21	6	8	-9.6	5.137
	Phenanthrene (odeur aromatique Légère)	178.23	4.03	0.000 121	7	10	-10.7	0.035
	Acetic acid	60.05	-0.31	15.7	1	3	-3.1	11.31

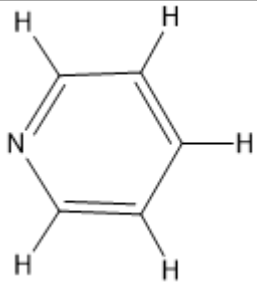
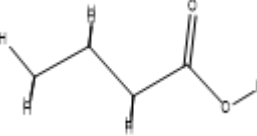
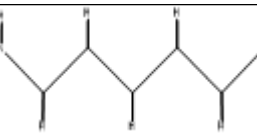
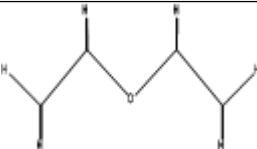
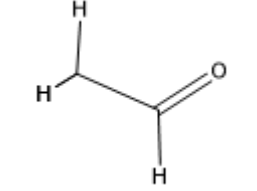
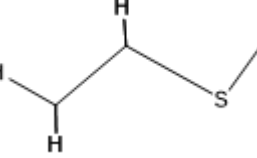
	(Âcre)								
	Phenol (Odeur distincte aromatique, sucrée et âcre)	94.11	1.64	0.35	3	4	-5.5	1.522	
	3,3-Dimethylbutan-2-one (Odeur de menthe poivrée ou de camphre)	100.16	2.13	31.5	1	0	-4.8	2.754	
	Benzaldehyde (Odeur caractéristique ou huile volatile d'amande)	106.12	1.78	0.12	4	5	-5.9	1.771	
	1,4-Benzoquinone (Odeur âcre, semblable à celle du chlore)	108.09	-0.41	0.1	4	5	-5.7	3.622	

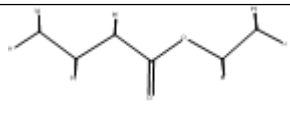
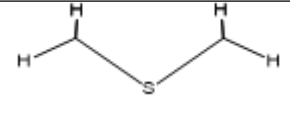
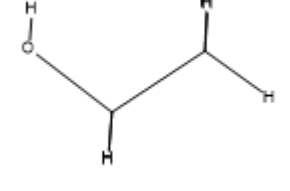
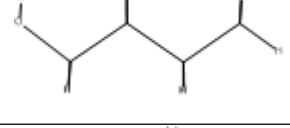

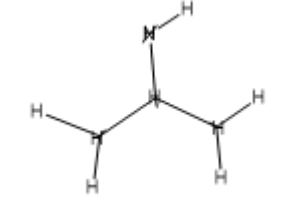
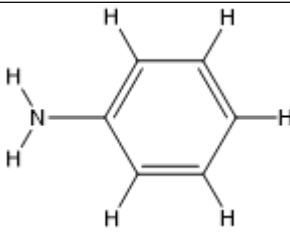
	4-Methylphenol (Odeur douce et goudronneuse, Odeur phénolique)	108.14	2.13	0.11	3	4	-6.1	1.716
	Benzoic acid (Inodore ou avec une légère odeur de benzaldéhyde)	122.12	1.59	0.00083	4	5	-6.3	3.878
	2,6-Dimethylphenol (une douce odeur de goudron)	122.16	2.62	0.27	3	5	-6.8	2.897
	3,5-Dimethylphenol (une douce odeur de goudron)	122.16	2.62	0.04	3	4	-6.4	2.873
	3, 5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-one (Odeur de menthe poivrée)	138.21	1.72	0.43	2	3	-6.8	3.885
	Methyl benzoate (Odeur parfumée, odeur fruité)	136.15	1.85	0.38	4	5	-6.5	4.146
	Diphenyl oxide Odeur de géranium	170.21	3.57	0.02	6	8	-8.6	5.28

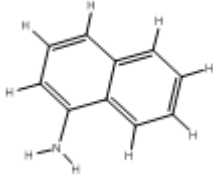
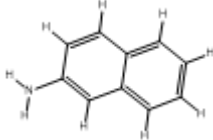
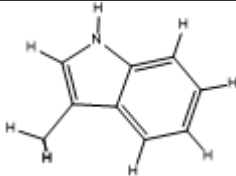
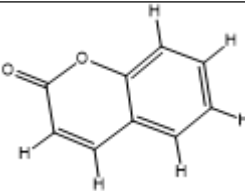
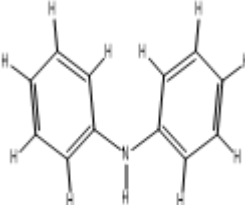
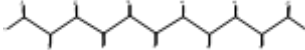
	Pyridine (azabenzene) (Pointu, nauséabond)	79.1	0.7	20.8	3	4	-4.5	0.81
	Piperidine (hexahydropyridine)	591.6	0.6	32.1	0	1	-9.8	2.06
	Amino benzene (aniline)	253.3	1.23	0.66	3	4	-5.5	1.832
	2-Methylpyridine (Forte odeur désagréable)	93.13	1.4	11.2	3	3	-4.2	3.248
	2-Methylpyrazine (des fruits cuits et rotis)	94.11	0.06		3	9	-4.2	1.802
	Heptadecane (Odeur comme carbure)	240.05	8.69	0.000 228	4	0	-7.5	0.726

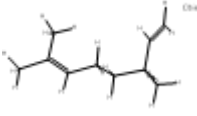
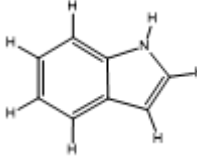
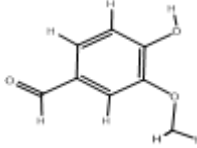
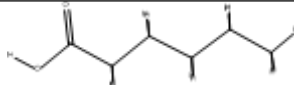
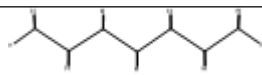
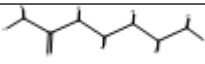
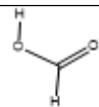

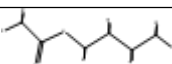
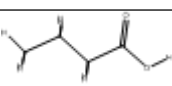
	3-methylindole Odeur fécale	131.17	2.60	0.005 5	4	6	-7.5	0.952
	Anethole Odeur d'huile d'anis	148.20		0.05	4	5	-7.3	2.791
	Ethyl methylphenylglycidate Odeur fruits	206.24	1.655		3	6	-7.2	1.506
	Estragole Odeur rappelant l'anis avec un goût sucré correspondant (différent de l'anéthol)	148.20	3.151	0.05	4	5	-7.1	2.980
	Styrene Odeur aromatique	104.15	2.95	6.4	4	4	-6.7	0.068
	o-xylene doux odeur aromatique	106.16	3.12	10	3	4	-6.7	0.128
	Indole Très pétrifié odeur florale caractère de fèces	117.15	2.14	0.01	4	6	-6.7	1.198

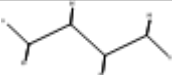
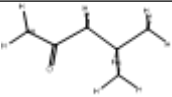
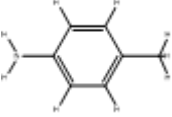
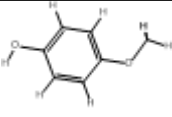
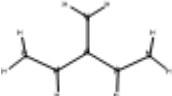
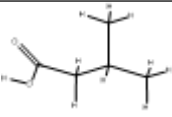
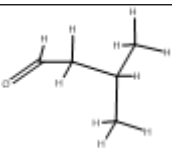
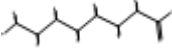
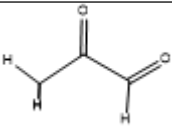
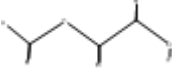
	Decanal Odeur fruitée	156.26	3.76	0.1	1	0	-6.2	1.496
	2,6-Dimethylheptan-4-one L'odeur de la menthe	142.27	2.56	2.4	0	0	-6.2	3.511
	Eugenol Odeur de clou de girofle	164.20	2.49	0.01	4	5	-6.2	2.391
	Triethyl citrate Odeur fruitée	276.28	1.276	0.00189	3	0	-5.7	1.63
	Hexane Odeur d'essence gazoline	86.18	3.90	120	0	0	-5	0.224
	Hexanal Odeur fruitée caractéristique à la dilution	100.16	1.78	11.13	1	0	-5	2.71
	2-Methylbutan-2-ol Odeur caractéristique Odeur de camphre	88.15	0.89	16.8	0	0	-4.4	0.577

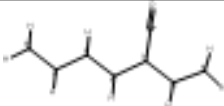
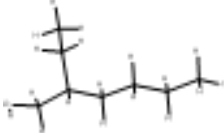
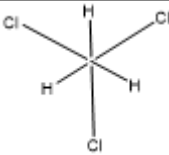
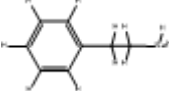
	Pyridine Tranchant, nauséabond Brûlé, écœurant	79.10	0.65	20.8	3	4	-4.5	0.037
	Acide butyrique Désagréable	88.11	0.79	1.65	1	4	-4.2	2.588
	Cadaverine Odeur caractéristique de l'urine	102.18	-0.16	1.01	0	0	-4	0.914
	Diethyl ether Odeur sucrée et piquante Odeur éthérée	74.12	0.89	538.0	0	0	-3.4	0.11
	Acétaldéhyde Piquante fruitée	44.05	-0.34	902.0	1	0	-2.6	1.95
	Ethane thiol Odeur de poireau Forte odeur de mouffette	62.14	1.27	442	0	0	-2.3	2.379

	Ethyle butyrate Odeur d'ananas	116.16	1.85	12.8	1	0	-4.7	1.563
	Diméthyle sulfide Odeur désagréable	62.14	0.92	502.0	0	0	-1.9	0.065
	Ethanol Odeur d'alcool	46.07	-0.31	59.3	0	0	-2.5	11.16
	1-Butanol désagréable	74.12	0.88	15.51	0	0	-3.8	0.802
	Propylene oxide L'odeur est douce, alcoolisée et ressemble à de l'éther ou de l'essence	58.08	0.03	545	0	0	-2.9	2.367
	Isopropylamine Odeur d'ammoniaque	59.11	0.26	940.9 4	0	0.5	-3.1	1.554
$S=C=S$	Carbone disulfide	76.15	1.94	360	2	3	-1.7	0.14
	Aniline Ton hédonique; piquant	93.13	0.9	0.67	3	4	-5.5	0.002

	1-aminonaphtalene Odeur d'ammoniaque	143.18	2.25	0.004 18	5	7	-8.2	1.914
	2-aminonaphthalene Légère odeur aromatique	143.18	2.3	0.000 256	5	7	-8.1	2.257
	3-methyl-1H-indole Odeur fécale	131.17	2.60	0.005 5	4	5.5	-8.1	3.557
	Coumarine Odeur douce-amère de foin	146.14	1.39	0.000 98	5	6	-8.1	1.507
	Diphenylamine Odeur agréable et fleurie	169.22	3.50	0.000 67	6	8	-8.7	0.015
	undecane Légère odeur	156.31	5.74	0.41	0	0	-6.6	0.912

	Linalol Odeur fleurie- fraiche	154.25	2.97	0.16	2	1.5	-6.8	3.335
	2,3-benzopyrrole odeur de jasmine	117.15	2.14	0.01	4	6	-6.7	1.245
	Vanilline Odeur sucrée Odeur de vanille	152.15	1.27	0.000 118	4	3	-6	1.497
	Hexanoic acid Odeur caractéristique de chèvre	116.16	1.6	0.04	1	0	-5.2	0.18
	Heptane Odeur d'essence	100.20	3.42	46.0	0	0	-5.3	0.83
	Heptan-2-one Odeur fruitée	114.19	2.11	3.85	1	0	-5.5	2.66
	Formic acid Odeur piquante	46.025	-0.42	42.6	1	0	-2.6	24.686
	ethoxyethane Odeur éthérée	74.12	0.89	94.3	0	0	-3.4	0.019
	Butyle acetate Odeur fruitée	116.16	1.2	10	1	0	-4.8	1.605
	Butanoic acid Odeur désagréable, rance	88.11	0.76	1.65	1	0	-2.6	24.686

	Butane Odeur Légère	58.12	2.17	760	0	0	-3.8	0.096
	4-methylpentan-2-one Odeur fruitée	100.16	1.6	19.9	1	0	-5.1	2.044
	4-Methyl aniline Odeur aromatique de vin	107.15	1.72	1	3	4	-5.8	0.051
	4-Methoxyphenol Odeur de caramel et phénol	124.14	1.52	0.01	3	3	-5.7	2.065
	3-methylpentane	86.18	2.91	190.0	0	0	-5.0	0.531
	3-methylbutanoic acid Odeur désagréable de fromage	102.13	1.16	0.44	1	0	-4.7	2.517
	3-Methylbutanal Odeur de pomme	86.13	0.83	50.0	1	0	-4.4	2.565
	Octanal Odeur de fruitée	128.21	3.5	1.18	1	0	-5.7	1.275
	2-Oxopropanal Acre	72.06	-1.50	26.7	2	0	-3.3	1.191
	2-Methoxyethanol Odeur douce	76.09	-0.77	6.2	0	0	-3.0	2.374

	Odeur d'éther							
	2-Ethylhexanal Odeur légère	128.21	3.07	1.8	1	0	-5.9	1.598
	2-ethylhexan-1-ol Odeur douce, sucrée, florale	130.23	2.73	0.05	0	0	-5.8	1.952
	1, 1,1-trichloroethane Odeur de chloroforme	133.40	2.49	100	0	0	-3.7	0.016
	2-Phenylethanamine Odeur de poisson	121.18	1.41	0.29	3	4	-6.3	2.295

Annexe N°2

Tableau 5: Propriétés physicochimiques et structurales des molécules odorantes étudiées.

Molécule	Formule	les fonctions des molécules :	Poids moléculaire (g/mol)	Log p	VP (mm Hg)	N°DB	DoU	ΔG binding (kcal/mol)	RMSD(Å)
1-butanol	C ₄ H ₉ OH	Alcool	74.12	0.88	15.51	0	0	-3.8	2.379
Ethane thiol	CH ₃ CH ₂ SH	Thiols	62.14	1.27	442	0	0	-2.3	2.379
Hexanoic acid	C ₆ H ₁₂ O ₂	Acide carboxylique	116.16	1.6	0.04	1	0	-5.2	0.18
3-methylbutanal	C ₅ H ₁₀ O	Aldéhyde	86.13	0.83	50.0	1	0	-4.4	2.565
Diphenyl oxide	C ₁₂ H ₁₀ O	Aromatique	170.21	3.57	0.02	6	8	-8.6	5.28
1.4 Benzoquinone	C ₆ H ₄ O ₂	Cétone	108.09	-0.41	0.1	4	5	-5.7	3.622
Terpinolene	C ₁₀ H ₁₆	Alcane	136.23	2.81	0.74	2	4	-8	2.387
Pyridine	C ₅ H ₅ N	Amine	79.1	0.7	20.8	3	4	-4.5	0.81

2-oxopropanal	C3H4O2	Aldéhyde	72.06	- 1.05	26.7	2	0	-3.3	1.191
1,1,1-trichloroethane	CH3CCl3	Alcane	133.40	2.49	100	0	0	-3.7	0.016
vanilline	C8H8O3.	aldéhyde	152.15	1.27	0.0001 18	4	3	-6	1.497

L'analyse visuelle des interactions des ligands polyfonctionnels :

Interaction de complexe 4RUN- 1-butanol:

Le docking moléculaire de 1-butanol dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -3.8Kcal/mol. De plus, on observe une interaction hydrogénique sont présentes avec les résidus TRP14et ILE10 et une autre interaction Hydrophobe avec le restes.

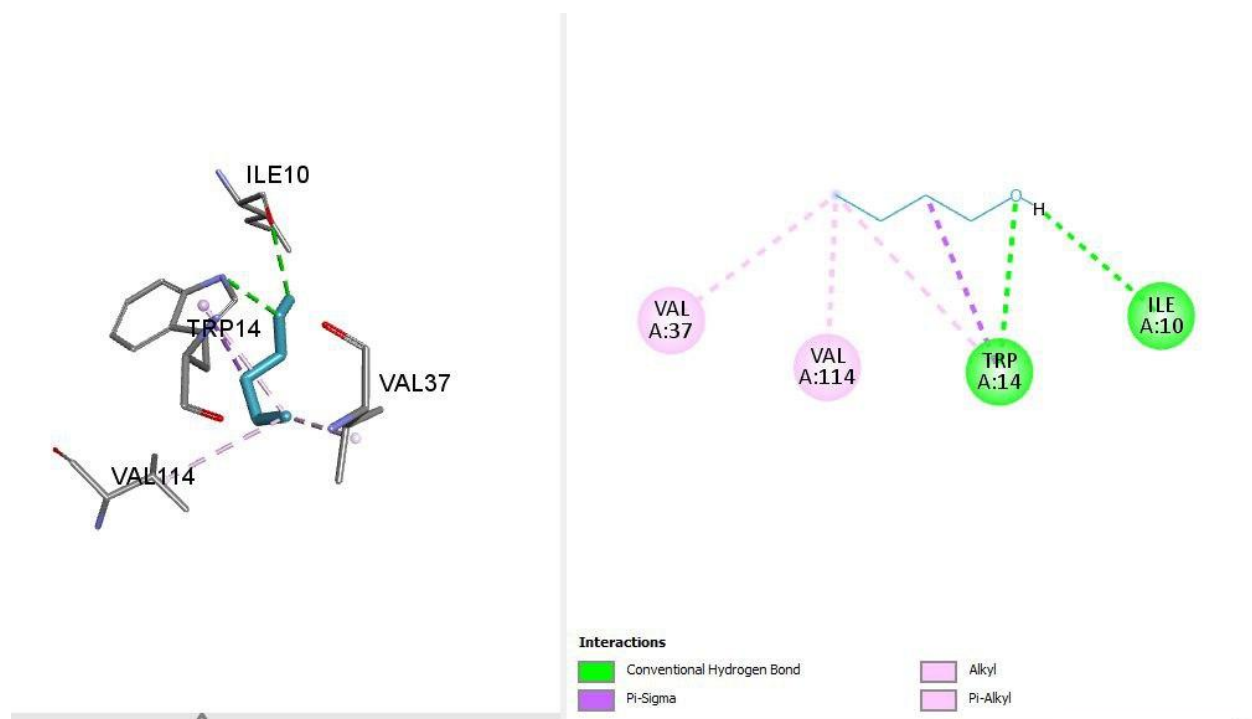


Figure27: les interactions entre la molécule 1-butanol et le récepteur 4RUN

Interaction de complexe 4RUN- Ethane thiol:

Le docking moléculaire de Ethane thiol dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -2.3 Kcal/mol. De plus, on observe une interaction Hydrophobe sont présentes avec les résidus LEU 86 et TRP114.

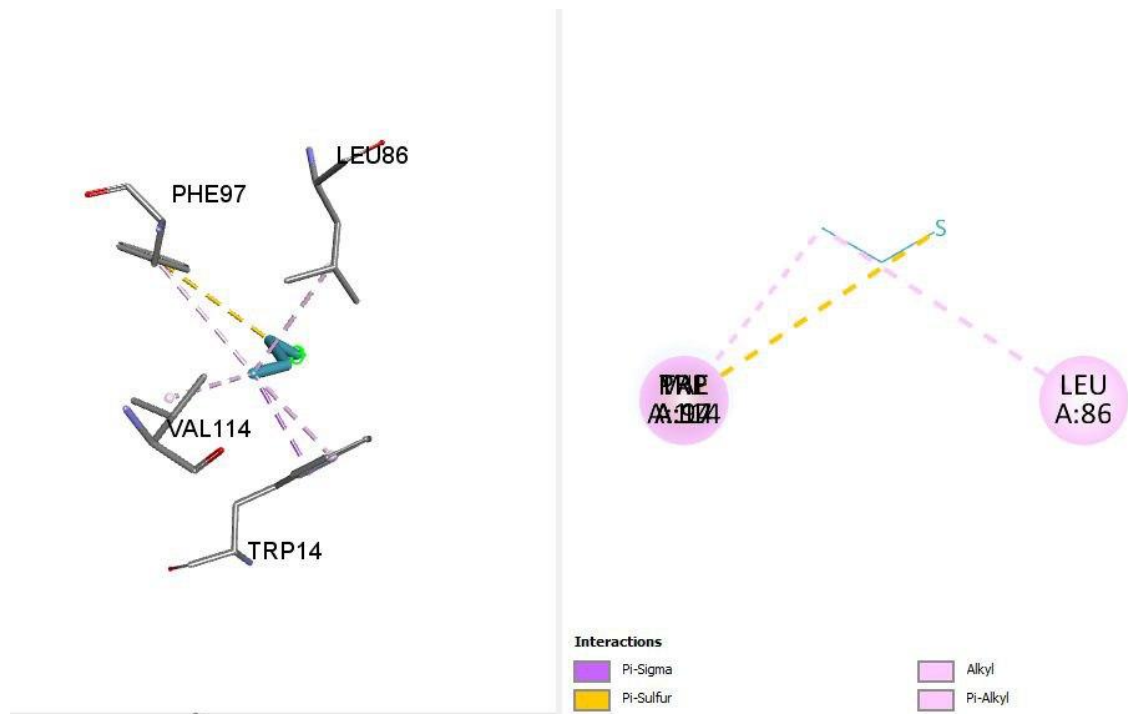


Figure28: les interactions entre la molécule ethane thiol et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN- Hexanoic acid:

Le docking moléculaire de Hexanoic acid dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -5.2 Kcal/mol. De plus, on observe une interaction hydrogénique sont présentes avec le résidu TRP14 et une autre interaction Hydrophobe avec le restes.

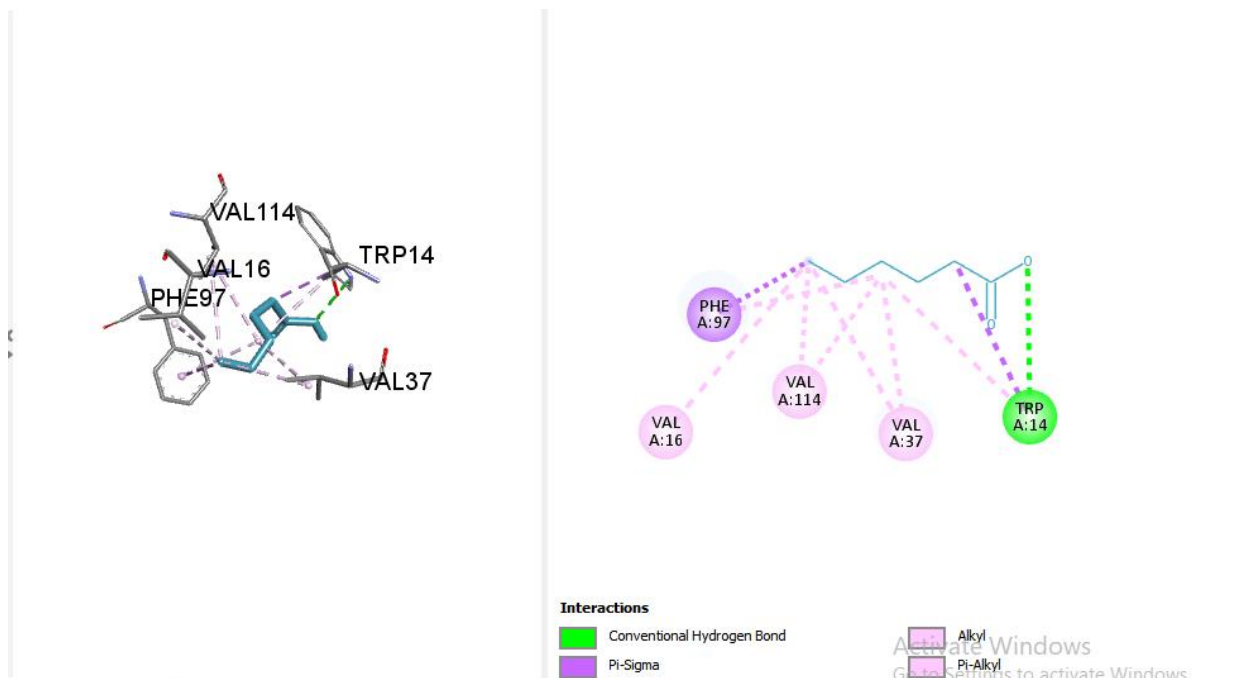


Figure 29 : les interactions entre la molécule hexanoic acid et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN-3-methylbutanal :

Le docking moléculaire de 3-methylbutanal acid dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -4.4 Kcal/mol. De plus, on observe une interaction hydrogénique sont présentes avec le résidu TRP14 et une autre interaction Hydrophobe avec le restes.

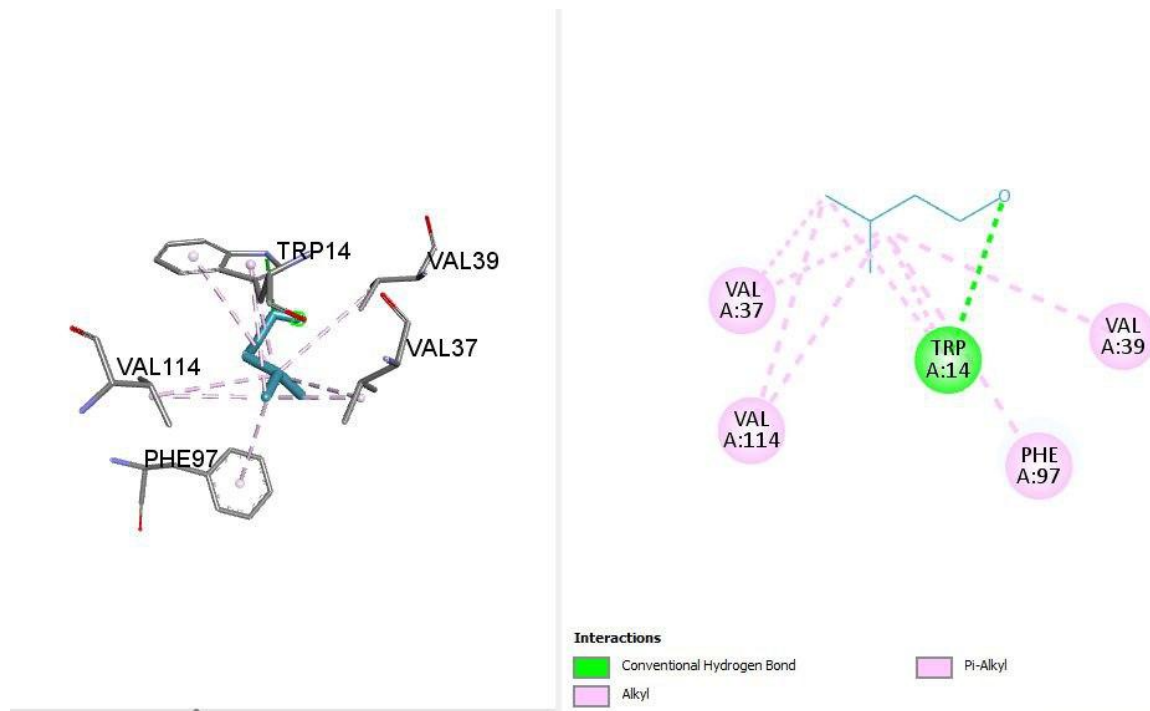


Figure 30: les interactions entre la molécule 3-methylbutanal et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN- Diphenyl oxide:

L'amarrage moléculaire du Diphenyl oxide dans le site actif de 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -8.6 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

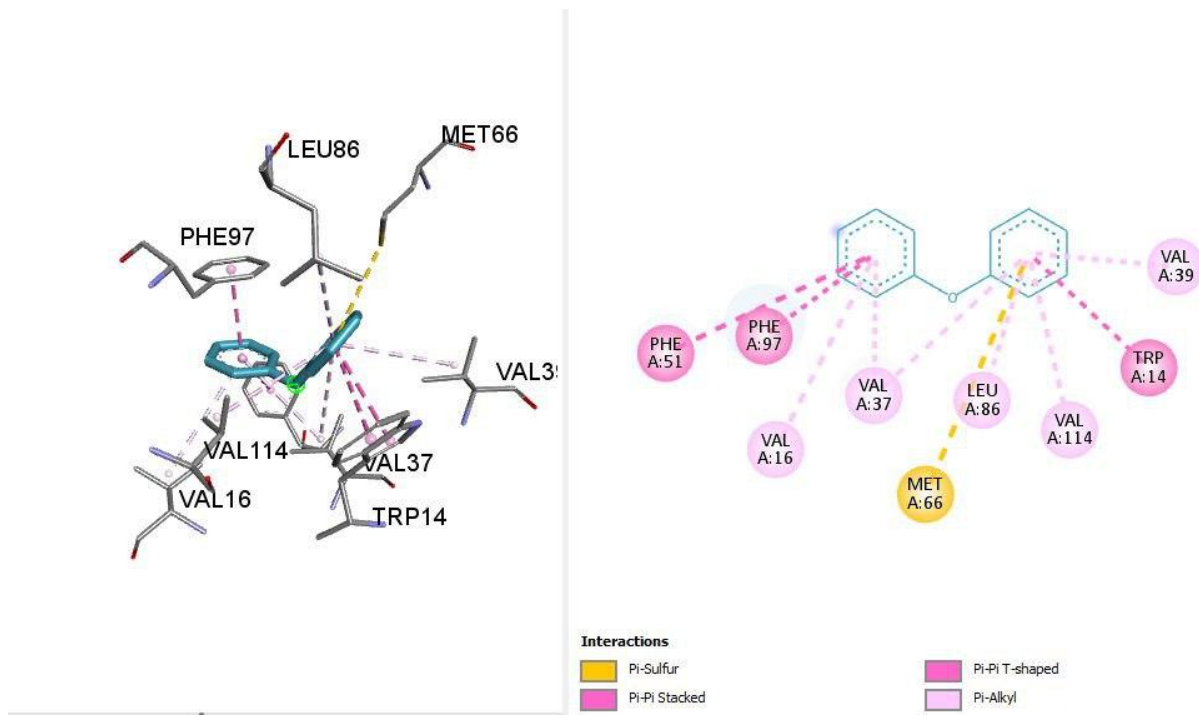


Figure 31 : les interactions entre la molécule diphenyl oxide et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN- 1,4 Benz quinone :

Le docking moléculaire de 1,4 Benz quinone dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -5.7 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions hydrophobes avec tous les résidus.

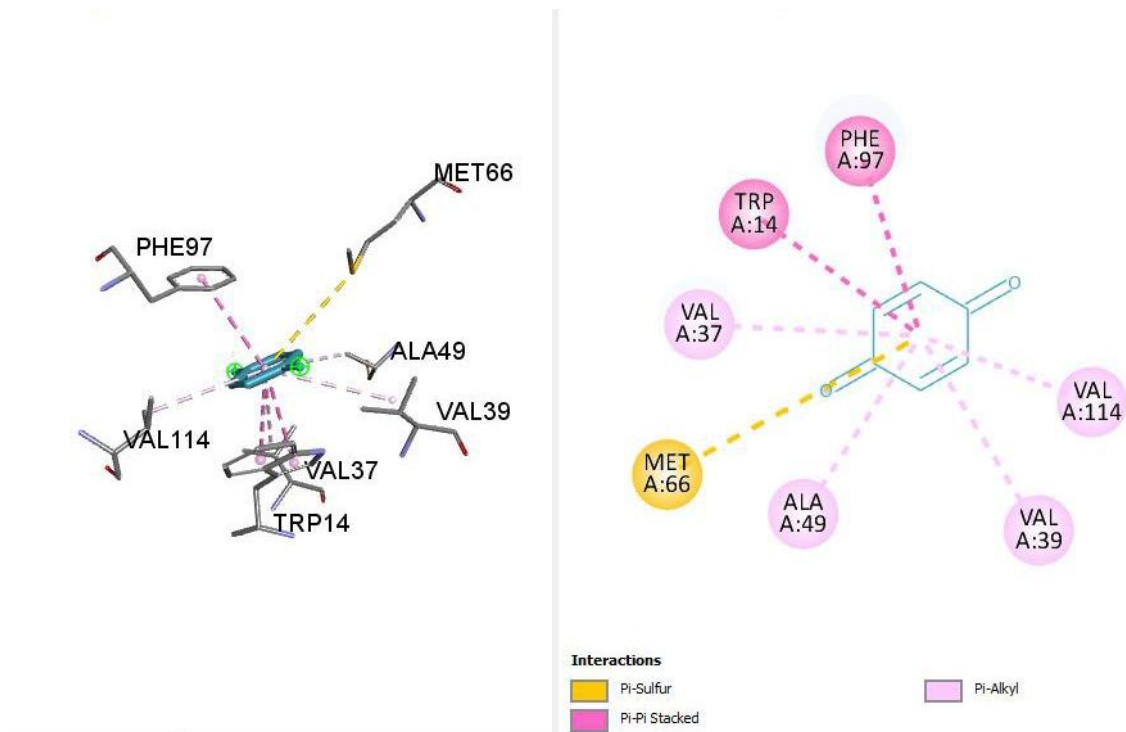


Figure 32: les interactions entre la molécule 1,4 benzo quinone et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN-terpinolene :

L'amarrage moléculaire du terpinolene dans le site actif de 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -8 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

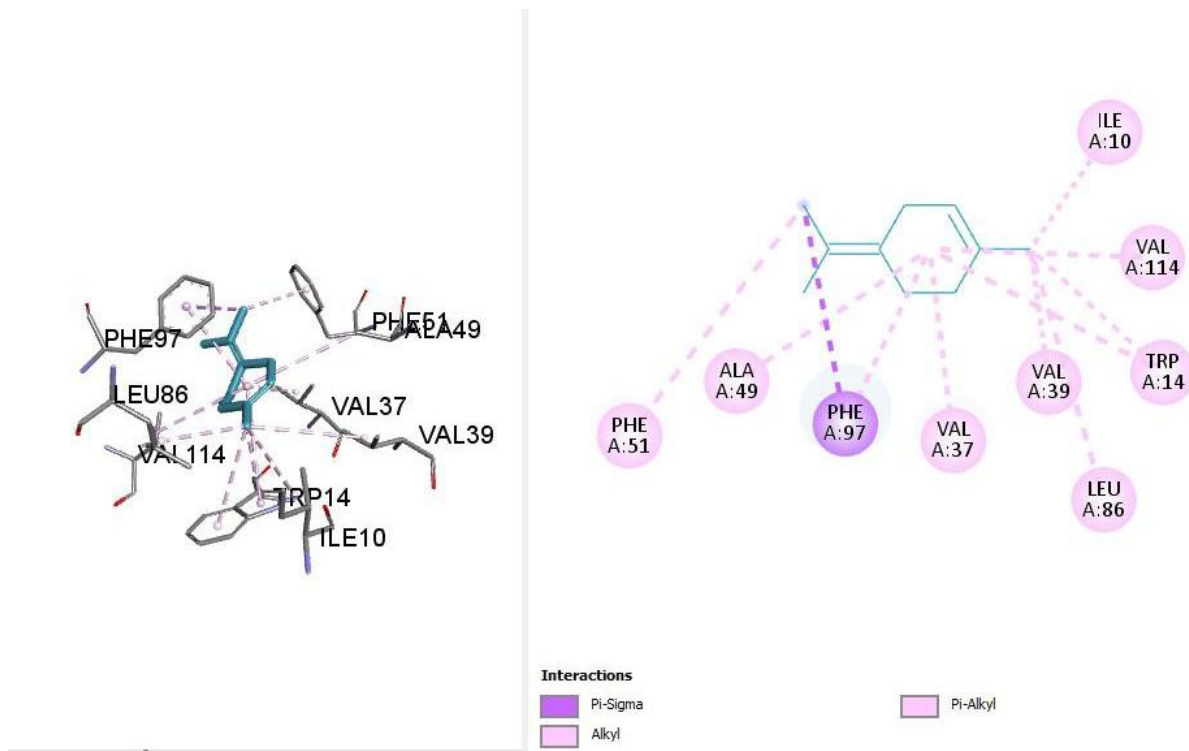


Figure 33: les interactions entre la molécule terpinolene et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN-pyridine :

L'amarrage moléculaire de la pyridine dans le site actif de 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -4.5 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

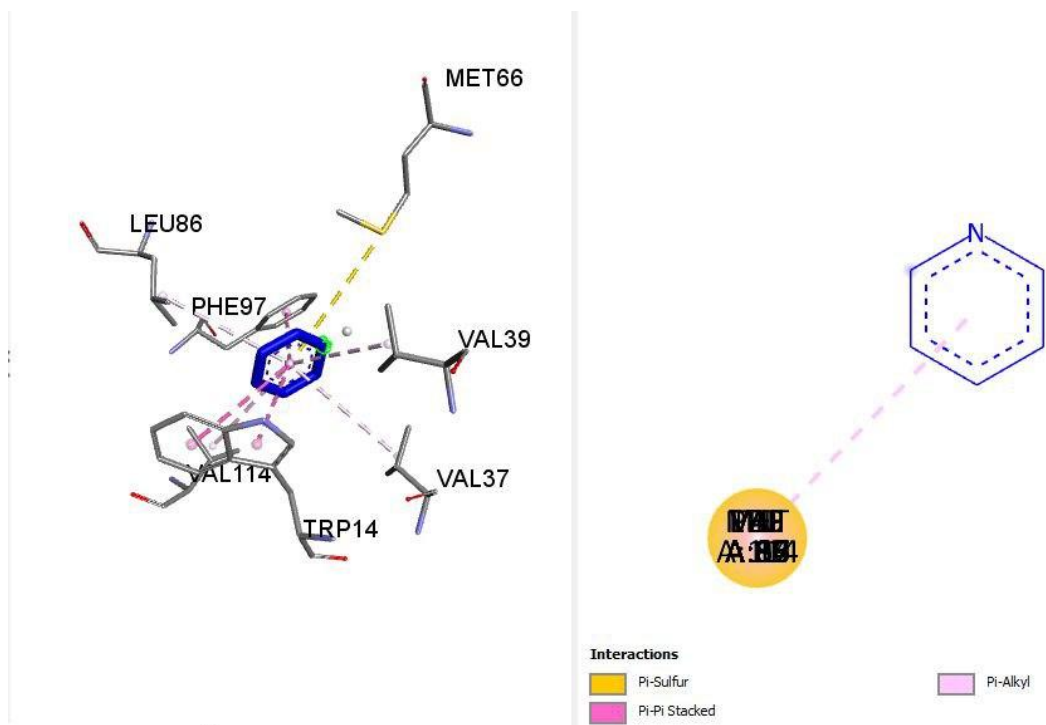


Figure 34: les interactions entre la molécule pyridine et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN- 2-oxopropanal:

Le docking moléculaire de 2-oxopropanal dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -3.3 Kcal/mol. De plus, on observe une interaction hydrogénique sont présentes avec le résidu TRP14 et une autre interaction Hydrophobe avec le restes.

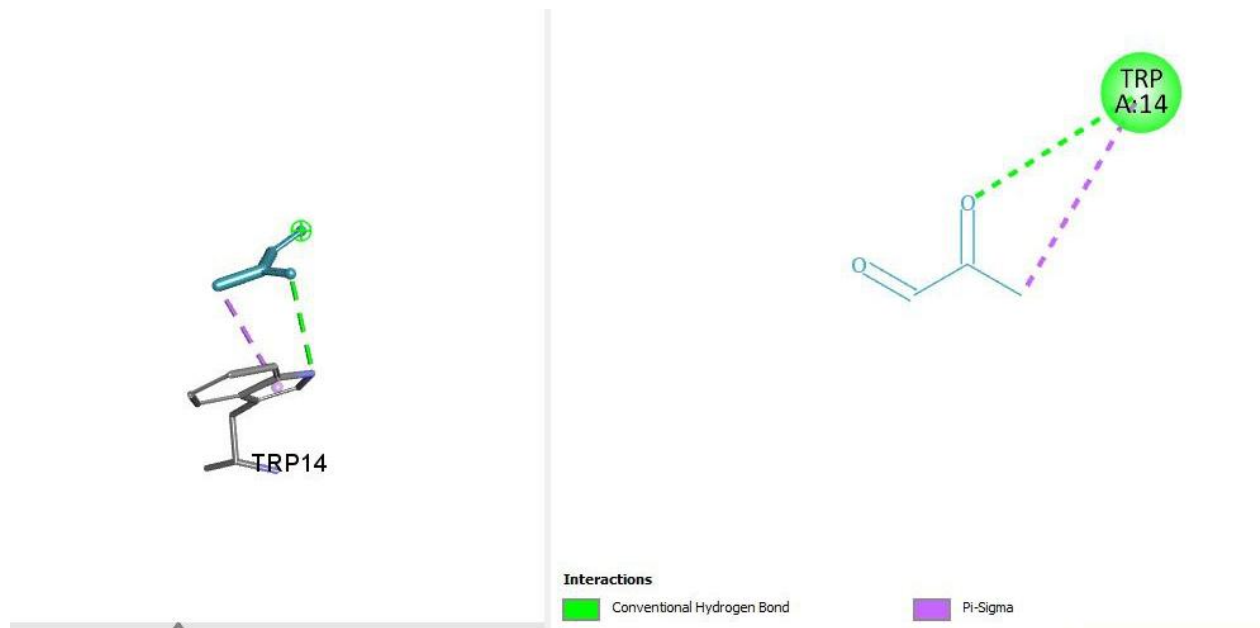


Figure 35: les interactions entre la molécule 2-oxopropanal et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN-1, 1,1-trichloroethane :

L'amarrage moléculaire de 1, 1,1-trichloroethane dans le site actif de 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -3.7 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

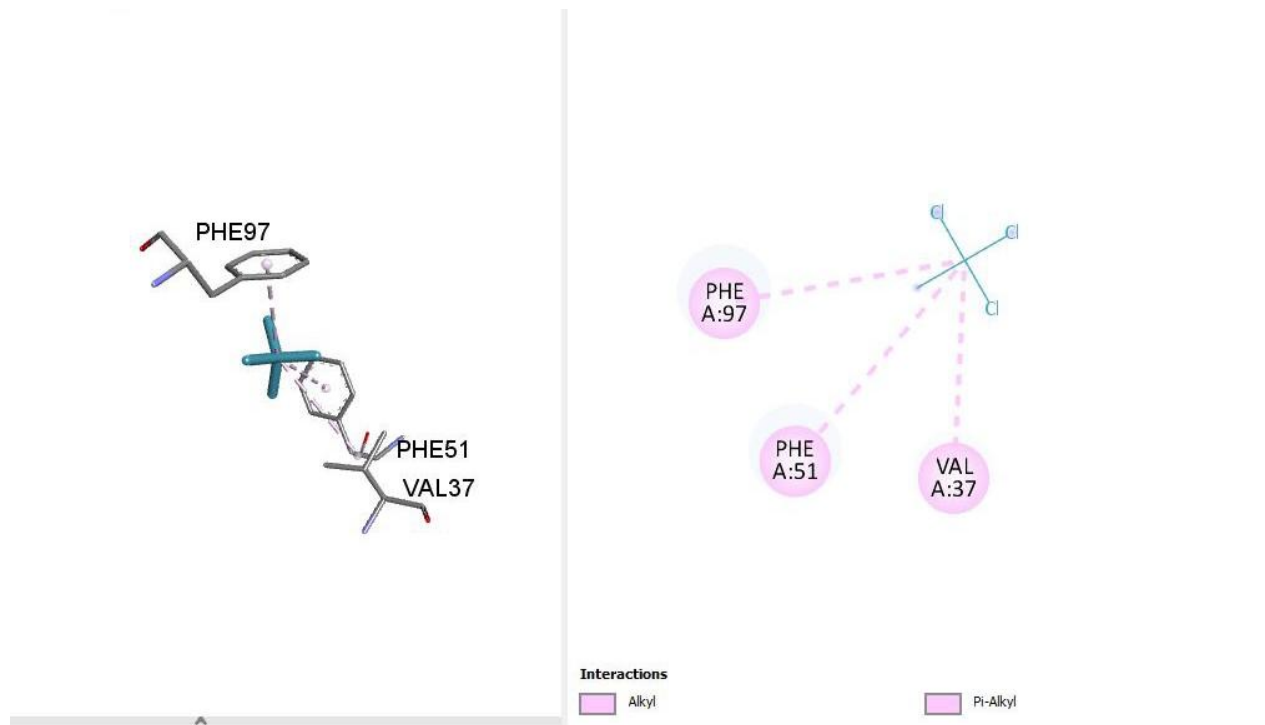


Figure36:les interactions entre la molécule 1, 1,1-trichloroethane et le récepteur 4RUN.

Interaction de complexe 4RUN-Vanilline :

Le docking moléculaire de Vanilline dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -6 Kcal/mol. De plus, on observe une interaction hydrogénique sont présentes avec le résidu ASN112 et une autre interaction Hydrophobe avec le restes.

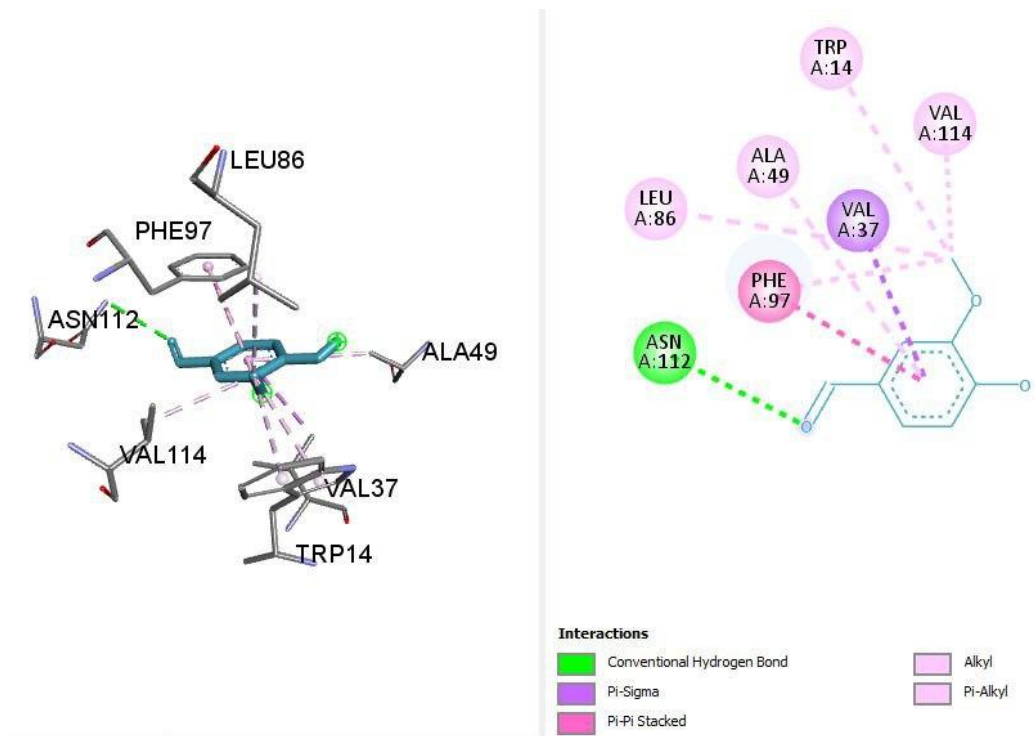


Figure37:les interactions entre la molécule vanilline et le récepteur 4RUN.